

PCT/JP2004/011293

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

30.7.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 8月 1日

REC'D 16 SEP 2004

出願番号  
Application Number: 特願2003-285341

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP2003-285341]

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

出証番号 出証特2004-3078846

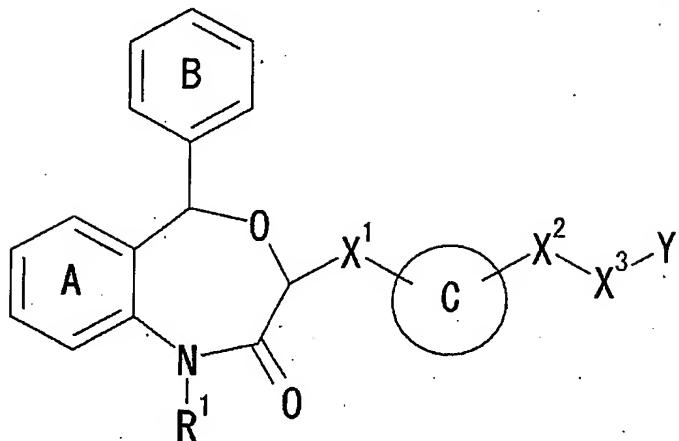
【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03170  
【提出日】 平成15年 8月 1日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D267/14  
【発明者】  
  【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区日の峰1丁目10-7  
  【氏名】 圓井 省吾  
【発明者】  
  【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区竜が台6丁目7-17  
  【氏名】 三木 隆  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府豊中市長興寺北1丁目4-30  
  【氏名】 三浦 正太郎  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台5丁目18-D73-102  
  【氏名】 西本 誠之  
【特許出願人】  
  【識別番号】 000002934  
  【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
  【識別番号】 100114041  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
  【識別番号】 100106323  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 関口 陽  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 005142  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 要約書 1  
  【包括委任状番号】 9909276  
  【包括委任状番号】 0203423

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式 [I]

【化1】



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X<sup>2</sup>は結合手、-O-または-S-を示し、X<sup>3</sup>は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

環Aがハロゲン原子で置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

環Bが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

環Cがさらに置換基を有していてもよい芳香族单環式複素環である請求項1記載の化合物。

。

【請求項5】

環Cがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

環Cがさらに置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】

X<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項8】

X<sup>2</sup>が結合手である請求項1記載の化合物。

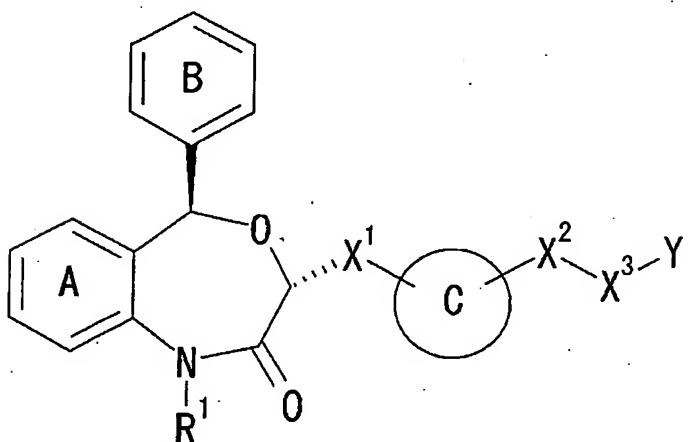
【請求項9】

X<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項10】

式[I]が、式[I']

【化2】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕である請求項1記載の化合物。

【請求項11】

請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項12】

請求項1または11記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項13】

スクアレン合成酵素阻害剤である請求項12記載の医薬。

【請求項14】

トリグリセライド低下剤である請求項12記載の医薬。

【請求項15】

脂質低下剤である請求項12記載の医薬。

【請求項16】

高脂血症の予防治療剤である請求項12記載の医薬。

【請求項17】

高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤である請求項12記載の医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】ベンズオキサゼピン系化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、高脂血症等の予防治療に有用なスクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する新規なベンズオキサゼピン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

血清脂質濃度の異常増加を高脂質血症 (hyperlipidemia) または高脂血症 (hyperlipemia) と呼ぶ。血清脂質にはコレステロール (コレステロールエステル、遊離コレステロール) 、リン脂質 (レシチン、スフィンゴミエリンなど) 、トリグリセライド (中性脂肪) 、遊離脂肪酸、その他のステロール類などがあるが、とくに臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセライドの増加である (非特許文献1参照)。

血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン (Cholestyramine) 、コレステチポール (Colestipol) 等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの (例、特許文献1) 、メリナミド (Melinamide) 等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル移転酵素 (ACAT) を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの等の他、コレステロールの生合成を抑制する薬剤がある。コレステロール生合成抑制薬剤として、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害するロバスタチン (Lovastatin) (特許文献2) 、シンバスタチン (Simvastatin) (特許文献3) 、プラバスタチン (Pravastatin) (特許文献4) 等が医薬に供されている。

またトリグリセライド低下剤としては、フィブリリン酸系化合物、例えば、クロフィブロート (特許文献5) 、フェノフィブロート (特許文献6) などが医薬に供されている。

一方、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害作用を有する化合物としては、非特許文献2~8、特許文献7~24に開示されている。

【0003】

- 【特許文献1】米国特許第4027009号明細書
- 【特許文献2】米国特許第4231938号明細書
- 【特許文献3】米国特許第444784号明細書
- 【特許文献4】米国特許第4346227号明細書
- 【特許文献5】英国特許第860303号明細書
- 【特許文献6】獨国特許発明第2250327号明細書
- 【特許文献7】特開平1-213288号公報
- 【特許文献8】特開平2-101088号公報
- 【特許文献9】特開平2-235820号公報
- 【特許文献10】特開平2-235821号公報
- 【特許文献11】特開平3-20226号公報
- 【特許文献12】特開平3-68591号公報
- 【特許文献13】特開平3-148288号公報
- 【特許文献14】特開平9-087260号公報
- 【特許文献15】米国特許第5135935号明細書
- 【特許文献16】米国特許第5726306号明細書
- 【特許文献17】米国特許第5698691号明細書
- 【特許文献18】歐州特許第0645377号明細書
- 【特許文献19】国際公開第92/15579号パンフレット
- 【特許文献20】国際公開第93/09115号パンフレット
- 【特許文献21】国際公開第95/021834号パンフレット

【特許文献22】国際公開第97/10224号パンフレット

【特許文献23】国際公開第2001/98282号パンフレット

【特許文献24】米国特許第6537987号明細書

【非特許文献1】「コモン・ディジーズ・シリーズ (COMMON DISEASE SERIES)」, N o. 19 高脂血症 中村治雄編集 1991年10月10日発行南江堂」

【非特許文献2】「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 1988年, 第31巻, p. 1869-1871」

【非特許文献3】「エクスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテンツ (Expert Opinion on Therapeutic Patents), 1998年, 第8巻, p. 521-530」

【非特許文献4】「バイオオーガニック・メディシナル・ケミストリー (Bioorganic Medicinal Chemistry), 2002年, 第10巻, p. 385-400」

【非特許文献5】「バイオオーガニック・メディシナル・ケミストリー (Bioorganic Medicinal Chemistry), 2002年, 第10巻, p. 401-412」

【非特許文献6】「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 2002年, 第50巻, p. 53-58」

【非特許文献7】「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 2002年, 第50巻, p. 59-65」

【非特許文献8】「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 2002年, 第45巻, p. 4571-4580」

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

血清脂質濃度の適切なコントロールは、虚血性心疾患、脳梗塞などに代表される動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療に極めて重要である。また、高トリグリセライド血症は、臓障害を併発すると考えられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤によりHMG-CoA還元酵素を阻害すると、コレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAの様な、生体に必要な他の成分の生合成も阻害されるため、それらに起因する副作用が懸念される。また、トリグリセライド低下剤とスタチン系化合物との併用は肝毒性のため禁忌となっている。一方、スクアレン合成酵素は、コレステロール生合成経路の必須段階に関与する酵素である。この酵素は、2分子のファルネシルピロリン酸の還元二量化を触媒してスクアレンを形成する酵素である。

このような状況下、本発明は、より安全で、かつ、より強力なスクアレン合成酵素阻害作用（コレステロール低下作用）、トリグリセライド低下作用等の脂質低下作用を有し、高脂血症の予防治療等の医薬として有用な化合物の提供を目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

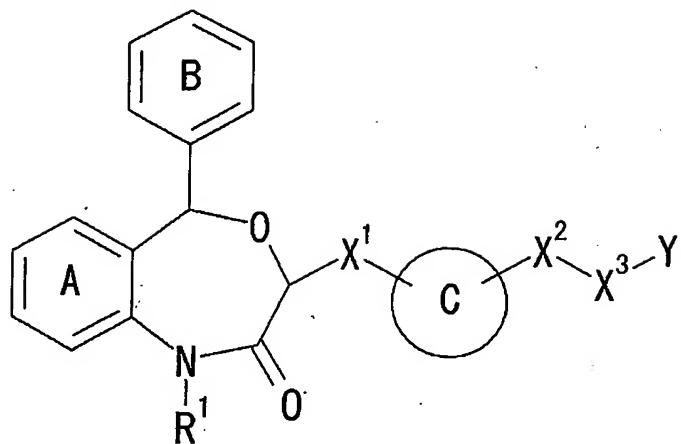
本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、3位に特定の置換基を有する化学構造を特徴とする4, 1-ベンズオキサゼピン化合物を初めて合成し、この化合物が予想外にも、その特異な化学構造に基づいて、優れた脂質低下作用等の医薬作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域 (safety margin) が広いことを見い出し、本発明を完成するに至った。

## 【0006】

すなわち、本発明は、

(1) 式 [I]

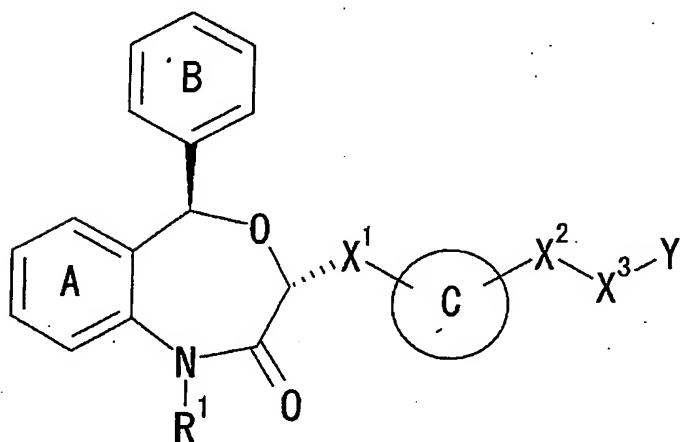
## 【化1】



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X<sup>2</sup>は結合手、-O-または-S-を示し、X<sup>3</sup>は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩；

- (2) 環Aがハロゲン原子で置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- (3) 環Bが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- (4) 環Cがさらに置換基を有していてもよい芳香族单環式複素環である前記(1)記載の化合物；
- (5) 環Cがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- (6) 環Cがさらに置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環である前記(1)記載の化合物；
- (7) X<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである前記(1)記載の化合物；
- (8) X<sup>2</sup>が結合手である前記(1)記載の化合物；
- (9) X<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである前記(1)記載の化合物；
- (10) 式[I]が、式[I']

## 【化2】



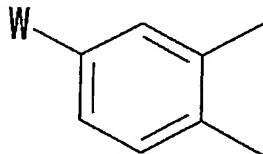
〔式中、各記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕である前記(1)記載の化合物；  
(1.1) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ；

- (12) 前記(1)または(11)記載の化合物を含有してなる医薬；
- (13) スクアレン合成酵素阻害剤である前記(12)記載の医薬；
- (14) トリグリセライド低下剤である前記(12)記載の医薬；
- (15) 脂質低下剤である前記(12)記載の医薬；
- (16) 高脂血症の予防治療剤である前記(12)記載の医薬；
- (17) 高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である前記(12)記載の医薬；などに関する。

【0007】

環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基どうして環を形成してもよい。炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基および炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基における置換基としてはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、任意の置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。環Aとしてはハロゲン原子で置換されたベンゼン環が好ましく、塩素原子で置換されたベンゼン環が特に好ましい。環Aとしては式

【化3】

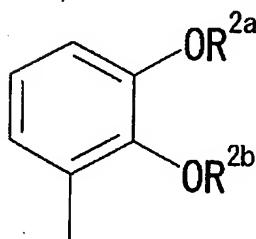


〔式中、Wはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を示す。〕で示されるベンゼン環が好ましく、なかでもWが塩素原子であることが好ましい。

【0008】

環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。環Bとしては炭素数1～4個の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環が好ましく、なかでも式

【化4】



〔式中、R^2aおよびR^2bはそれぞれ独立して水素原子または炭素数1～4個の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）を示す。〕で表されるベンゼン環が好ましく、R^2aおよびR^2bの両方がメチル基であることが特に好ましい。

【0009】

環Cで示される「さらに置換基を有していてもよい芳香環」における芳香環としては、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が挙げられる。該芳香族炭化水素環としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環などが挙げられ、好ましくはベンゼン環が挙げられる。該

芳香族複素環としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環などが挙げられる。

該芳香族複素環としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、インオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラサン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環、および、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、インドール、インンドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、ブテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ[1,2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン等の8~12員の芳香族縮合複素環（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。

環Cとしては芳香族単環式複素環、ベンゼン環などが好ましく、中でも、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなどの5員の芳香族単環式複素環が好ましい。

また、環Cは脱プロトン化しうる水素原子を有する芳香環または脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環の何れであってもよいが、脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環が好ましい。脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環としては、本来的に脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環（例えば、ベンゼン環、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなど）のほか、脱プロトン化しうる水素原子が置換された芳香環（例えば、環構成窒素原子上の水素原子が置換されるか、または環構成窒素原子を介してX<sup>1</sup>または/およびX<sup>2</sup>と結合するピロール、ピラゾール、イミダゾールなど）が挙げられる。

#### 【0010】

環Cで示される「さらに置換基を有していてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としては、(i) C<sub>1</sub>-6のアルキル基又はC<sub>6</sub>-10アリール-C<sub>1</sub>-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等）でエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）又はアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のようなC<sub>2</sub>-7アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルでモノ又はジー置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C<sub>1</sub>-6のアルキル基又はC<sub>6</sub>-10アリール-C<sub>1</sub>-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C<sub>1</sub>-3のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基、(vi) カルバモイル基、(vii) 1ないし5個の置換基（例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミ

ノスルホニル基、C<sub>1</sub> - 3 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）で置換されていてもよいアミノ基] で置換されていてもよく、O または S を介して結合していてもよいフェニル基、(v i i i) C<sub>1</sub> - 3 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、(i x) C<sub>1</sub> - 3 アルキル（例、メチル、エチル等）、ベンジル、フェニル等で 1 ないし 3 個置換されていてもよい環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロインキノリン、フタルイミド等の環状アミンから（水素原子を一個除いて）導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい 5 ~ 6 員環状アミノ基），(x) N, O, S から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 4 個含み、O または S を介して結合していても 5 ~ 6 員芳香族複素環基（例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等），(x i) ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など），(x i i) C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、C<sub>1</sub> - 4 アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ等）または C<sub>1</sub> - 4 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）、(x i i i) C<sub>5</sub> - 7 シクロアルキル基（例、シクロヘンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、(x i v) C<sub>1</sub> - 7 アルカノイルオキシ（例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等）が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に 1 ないし 6 個、好ましくは 1 ないし 3 個存在し得る。また、2 個の置換基が結合して、C<sub>3</sub> - 6 アルキレン、C<sub>3</sub> - 6 アルキレンオキシ、C<sub>3</sub> - 6 アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した 2 個の置換基が結合して、C<sub>4</sub> アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフチル基を形成する。

#### 【0011】

R<sup>1</sup> で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の C<sub>1</sub> - 6 アルキルが挙げられる。なかでも、C<sub>3</sub> - 6 アルキル基が好ましく、C<sub>4</sub> - 5 アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状 C<sub>4</sub> - 5 アルキル基が好ましい。

R<sup>1</sup> で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数 C<sub>2</sub> - 2 のアルカノイル又は C<sub>1</sub> - 7 アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては、例えば水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ、2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。このような置換基は置換可能な位置に 1 ~ 3 個置換していてもよい。

R<sup>1</sup> としては、例えば、1-ブロピル、1-イソブロピル、1-イソブチル、1-ネオペンチル、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル、[1-(ヒドロキシメチル) シクロブチル] メチル等が挙げられ、なかでも、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルなどが好ましい。

## 【0012】

X<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどのC<sub>1</sub>～3アルキレンが挙げられ、なかでも直鎖状C<sub>1</sub>～3アルキレンが好ましい。

X<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基としては、前記した環Cで示される「置換されていてもよい芳香族複素環」における芳香族複素環が有していてもよい置換基と同様の基およびオキソ基などが用いられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。

X<sup>1</sup>としては結合手、直鎖状C<sub>1</sub>～3アルキレン基が好ましく、メチレンが特に好ましい。

## 【0013】

X<sup>2</sup>としては結合手が好ましい。

## 【0014】

X<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、炭化水素基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。該炭化水素基としては、C<sub>1</sub>～7の直鎖又は分枝状のアルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルブロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル）、C<sub>3</sub>～7のシクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル等）、C<sub>2</sub>～6の直鎖又は分枝状のアルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ペンテニル等）、C<sub>6</sub>～10アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基）及びC<sub>7</sub>～4アリールアルキル基（例えば、ベンジル、フェニル、ナフチルメチル）等が挙げられる。

## 【0015】

X<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したX<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。

## 【0016】

X<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、（1）直鎖部分を構成する炭素数が1～7個（好ましくは1～4個）である直鎖状もしくは分枝状のアルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなど）、（2）直鎖部分を構成する炭素数が2～7個（好ましくは2～4個）である二重結合を含んでいる炭素鎖（例えば、ビニレン、ブロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルブロペニレン、エチルブロペニレン、プロピルブロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジエニレン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレンなど）、（3）ブテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンなど）、（4）フェニレン（例えば、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレンなど）、（5）フェニレンとアルキレンおよび/またはアルケニレンを組み合わせた二価の基）。

(例えば、-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-など) などが好ましい。

X<sup>3</sup> としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、ビニレン、プロペニレン、フェニレンなどが好ましい。

#### 【0017】

Yで示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、炭素数2ないし7の低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなど)、C<sub>7</sub>-1-4アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル)、C<sub>8</sub>-1-2アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などが挙げられる。なかでもカルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましく、カルボキシルが特に好ましい。

#### 【0018】

式【I】で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式【I】で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩を形成してもよい。

本発明の式【I】で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リノゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

#### 【0019】

式【I】で表される化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に式【I'】で表される絶対配置のものが好ましい。また、式【I】で表される化合物またはその塩はラセミ体または光学活性体の何れであってもよく、光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体から分離することができる。

#### 【0020】

式【I】で表される化合物またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式【I】で表される化合物またはその塩に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式【I】で表される化合物またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして式【I】で表わされる化合物またはその塩に変化する化合物をいう。式【I】で表される化合物またはその塩のプロドラッグとしては、式【I】で表される化合物またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、式【I】で表される化合物またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；式【I】で表される化合物またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；式

〔I〕で表される化合物またはその塩がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、カルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって式〔I〕で表される化合物またはその塩から製造することができる。

また、式〔I〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で式〔I〕で表される化合物またはその塩に変化するものであってもよい。

【0021】

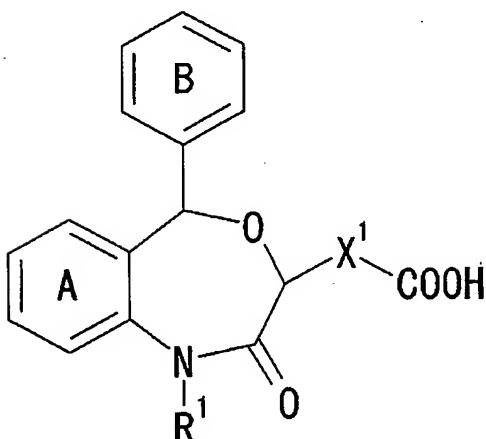
式〔I〕で表される化合物またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

式〔I〕で表される化合物またはその塩は同位元素（例、<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>Iなど）などで標識されていてもよい。

【0022】

式〔I〕で表される化合物またはその塩は、例えば、式〔II〕

【化5】



で表される化合物またはその誘導体に対して、自体公知の方法（例えば、A. R. カトリツキーおよびC. W. リー編、「コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー」、4~6巻、ペルガモンプレス、オックスフォード、1984年（"Comprehensive Heterocyclic Chemistry", ed. by A. R. Katritzky and C. W. Rees, Vol. 4~6, Pergamon Press, Oxford, 1984））に準じて複素環形成反応または複素環との縮合反応を行うことによって製造することができる。

【0023】

式〔II〕で表される化合物またはその誘導体は、例えば、EPA567026号、WO 95/21834（特願平6-15531号に基づくPCT出願）、EPA645377（特願平6-229159号に基づく出願）、EPA645378（特願平6-229160号に基づく出願）、特開平9-136880などの公報に開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

また、前記した化合物〔I〕またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub> - 10 アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C<sub>1</sub> - 6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C<sub>1</sub> - 6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C<sub>7</sub> - 10 アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、C<sub>7</sub> - 10 アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub> - 6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピルなど）、フェニル、C<sub>7</sub> - 10 アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

#### 【0024】

以上の方法によって得られる式〔I〕で表される化合物またはその塩は、たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の式〔I〕で表される化合物が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。得られる化合物がラセミ体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

式〔I〕で表される化合物またはその塩の原料化合物も、式〔I〕で表される化合物の塩と同様の塩を用いることができるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

#### 【0025】

式〔I〕で表される化合物またはその塩、プロドラック（以下、その塩およびプロドラックも含めて、単に化合物〔I〕と称することがある）は、低毒性であり、スクアレン合成酵素阻害作用、LDLコレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用、脂質低下作用、non-HDLコレステロール低下作用、およびHDLコレステロール上昇作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、低HDL血症等の高脂血症の予防治療に安全な医薬として有用であり、また代謝症候群の予防治療にも有用である。さらに、腎炎、腎症などの腎疾患、動脈硬化、虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全、動脈瘤、脳動脈硬化、脳卒中、一過性脳虚血発作、脳梗塞、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、血栓症、高血圧症、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン抵抗性に基づく型など）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害など）、

脾障害、経皮的冠動脈形成術（P T C A）あるいはステント留置後の再狭窄の予防治療に安全な医薬として有用である。

## 【0026】

以下、本発明の有用性をさらに詳しく述べる。

化合物（I）は優れたトリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用並びにそれらの生物学的性質を有しており、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びに代謝症候群、それから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発性、例えば、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳虚血、間欠性跛行、抹消動脈硬化症、壞疽等の治療および予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、化合物（I）は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬もしくはHDL上昇薬、コレステロール吸収抑制薬などの他の医薬成分と共に組み合わせて（同時投与あるいは時間差を設けて投与して）使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔内崩壊錠も含む）として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分としては、例えばフィブレート類【例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィブロジル、フェノフィブレート、W y - 1 4 6 3、G W 9 5 7 8等】などのPPAR $\alpha$ 作動薬、ニコチン酸、その誘導体および類縁体【例、アシピモックスおよびプロブコール】、胆汁酸結合樹脂【例、コレステラミン、コレステチポール等】、コレステロール吸収を抑制する化合物【例、エゼチマイベ、シトステロール、ネオマイシン等】、コレステロール生合成を阻害する化合物【例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、Z D - 4 5 2 2（ロスバスタチン）、イタバスタチン等のHMG-C o A還元酵素阻害薬】、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬【例、N B - 5 9 8 および類縁化合物等】、コレステロールエステル転送蛋白の阻害によるHDL上昇薬【例、J T T - 7 0 5、C P - 5 2 9 - 4 1 4等】が挙げられる。また、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素（A C A T）阻害薬（例、メリナミド等）との併用も挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラノステロールサイクラーゼ阻害剤、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

特に、HMG-C o A還元酵素阻害薬との併用は該HMG-C o A還元酵素阻害薬の副作用でもある筋肉痛や筋融解症を軽減し得る。さらに、脂質低下だけでなく骨粗鬆症およびアルツハイマー病にも有効であり、虚血性疾患（脳卒中、心筋梗塞など）の予後も改善し得る。

## 【0027】

加えて、化合物（I）は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性脾炎の治療に適している。脾炎発症の機序については、カイロミクロンによって脾毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため脾リバーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。従って、化合物（I）はトリグリセライド低下作用を有するので脾炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて脾炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、式（I）、（V I I I ）および（I X）の化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独であるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン（トラジロール）、メシル酸ガベキサート（エフオーワイF O Y）、メシル酸ナファモスタット（フサン）、シチコリン（ニコリン）、ウリナスタチン（ミラクリッド）等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

化合物（I）の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成している。脂質低下作用から考えて、化合物（I）はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医

薬と組み合わせて投与できる。

【0028】

糖尿病治療薬：キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類、インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系及び非チアゾリジン系P P A Rアゴニスト：ピオグリタゾン、アバンデイア、K R P-297、T A K-559、M C C-555等、イソキサゾリジン系薬剤：J T T-501等）、ビグアナイド系薬剤（例、ミチグリニド等）、インスリン分泌促進薬（例、スルホニルウレア剤等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース等）、 $\beta_3$ -アゴニスト（例、T A K-677等）、インスリン製剤等；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシンナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）；

ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）；

抗凝固療法剤：ジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）等；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラブリル（レニベース）等〕、アンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、カンデサルタンシレキセチル（プロプレス）、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、バルサルタン（デイオバン）、イルベサルタン等〕及びC a拮抗薬（マニンヒロン）、 $\alpha$ 受容体遮断薬などと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0029】

高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こすから、化合物（I）は高血圧症の治療・予防にも適しており、その際化合物（I）は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組合せは、例えばアンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、カンデサルタンレキセチル（プロプレス）等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラブリル（レニベース）、リシノブリル（ゼストリル、ロンゲス）、塩酸アラブリル（アデカット）、カブトブリル等〕、カルシウム拮抗薬〔例、トシル酸アムロジピン（アムロジン、ノルバスク）、塩酸マニジピン（カルスロット）等〕、降圧利尿剤、 $\alpha$ 受容体遮断薬、 $\beta$ 受容体遮断薬などが挙げられる。

【0030】

化合物（I）のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物（I）の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物（I）は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合せて投与することができる。この場合の可能な組合せとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イブリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、リセドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、P T Hなどの骨形成促進剤、およびH M G-C o A還元酵素阻害薬などが挙げられる。

【0031】

化合物（I）の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に関する第VII因子とは正相関し、 $\omega-3$ 系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のV L D Lが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベーター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライド（以下T G）が線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、T G低下作用から考えて、式（I）、（V I I I ）および（I X ）の化合物は血栓形成の予防および治療に適して、式（I）、（V I I I ）および（I X ）の化合物は血栓形成の予防および治療に適して、

ている。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）等〕、血栓溶解薬〔例、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、アクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、クロピドグレル等〕

#### 【0032】

また、化合物（I）は、優れた高密度リポタンパクーコレステロール上昇作用を有し、かつ低毒性である。よって、これらの化合物及びその塩は、哺乳動物（例えは、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えは原発性低高密度リポタンパクーコレステロール血症予防治療薬、タンジェール病予防治療薬などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、混合型脂質異常症予防治療薬、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができ、動脈硬化、高脂血症、高血圧症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、臍障害、虚血性心疾患、脳虚血、心筋梗塞後遺症、心不全、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療又は予防に用いることができる。加えて低HDL血症（原発性低HDL血症を含む）、Tangier病、及び閉経後の糖尿病患者に多発する虚血性心疾患の治療及び予防に適している。また、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症及び高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変及びそれらの続発症、例えは、冠動脈疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。

#### 【0033】

化合物（I）の更に注目に値する適用例として、アルツハイマー病の予防、治療が挙げられる。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。化合物（I）は、その優れた高密度リポタンパクーコレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えは、アリセプト、エクセロンなど）、アミロイド $\beta$ 産生・分泌阻害薬（例えは、JT-52やLY-374973などの $\gamma$ あるいは $\beta$ セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など）、アミロイド $\beta$ 凝集阻害薬（例えは、PTI-00703やBETABLOC（AN-1792）など）などが挙げられる。

#### 【0034】

更に、化合物（I）は、血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて血糖低下作用を示すことから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症及びそれから生じる続発症、例えは、糖尿病性腎症および腎不全期に認められる合併症、貧血、骨代謝異常、嘔吐、恶心、食欲不振、下痢などの循環器疾患、神経障害などの神経症状、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性及びそれから生じる、例えは高血圧症や耐糖能異常、さらにその続発症、例えは、心臓病、心不全、虚血性心疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、本発明の高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤は単独で予防治療のために使用されてもよく、また他の血糖低下薬又は降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔内崩壊錠を含む）として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えは、（1）インスリン製剤（例えは、ヒトインスリン等）、（2）スルホニルウレア剤（例えは、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等）、（3） $\alpha$ -ケルコシダーゼ阻害剤（例えは、ボグリボース、アカルボース等）、（4）インスリン感受性増強剤（例えは、ピオグリタゾン、ロシグリタ

ゾン等)、(5) アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エパルレstatt、トルレstatt等)、グリケーション阻害剤(例えば、アミノグアニジン等)等が挙げられる。

婦人科疾患治療薬(更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン、吉草酸エストラジオール等)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフエン等)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リュープロレリン、ダナゾール等)等)との組み合わせ、あるいはこれら薬剤と糖尿病治療薬との組み合わせも可能である。

更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、(1) 利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2) 交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシンII受容体拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン等)、(4) アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5) カルシウム拮抗薬(例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン、トシリ酸アムロジピン等)等が挙げられる。

また慢性心不全治療薬との組み合わせが可能であり、例えば(1)  $\beta$ 受容体遮断薬、(2) ACE阻害薬[例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、リシノプリル(ロングエス、ゼストリル)等]、(3) アンジオテンシンII受容体拮抗薬[例、カンデサルタンシレキセチル(プロプレス)、バルサルタン、ロサルタン等]、(4) アルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン、エプレレノン)、(5) エンドセリン拮抗薬、(6) Na-H交換阻害薬(7) Na-Ca交換阻害薬、(8) MCC-135等が挙げられる。

#### 【0035】

化合物(I)は、優れた骨格筋保護作用を有する。すなわち、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷(挫傷、骨格筋出血、感電)、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などが原因となって骨格筋が壊死または融解する症状に対して治療あるいは予防効果を示し、より具体的には、これらに起因する細胞障害から骨格筋を保護する。また、他の薬剤(例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、シクロスボリン、フィブロート系薬剤など)が有する細胞毒性による筋痛、さらに重症の場合の横紋筋融解症に対する治療あるいは予防効果を有する。

特に、化合物(I)は、HMG-CoA還元酵素阻害薬により発症する筋痛、さらには重症の横紋筋融解症に対して優れた治療あるいは予防効果を示し、HMG-CoA還元酵素阻害薬(例えば、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンなど)により引き起こされる筋細胞内のゲラニルゲラニルピロリン酸の減少を抑制する。

化合物(I)は、優れた骨格筋保護作用を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の剤は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等)において、例えば、横紋筋融解症の予防治療薬、横紋筋融解に伴うミオグロビン尿症の予防治療薬、筋痛の予防治療薬等として安全に用いることができる。

#### 【0036】

化合物(I)は、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害ならびに臓器不全の予防治療効果、進展抑制効果を有しており、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬、および進展抑制薬として有用である。ここで、臓器機能障害としては、例えば、各種臓器の機能低下およびその合併症などが挙げられるが、なかでも、虚血性臓器機能障害が好ましい。すなわち、本発明の化合物は、虚血などによりおこる細胞の死滅や機能、また臓器機能を保護でき、臓器機能の維持剤、臓器の保護剤、臓器細胞死の抑制剤などに用いることができる。具体的には、種々の原因による(特に、虚血に基づく)心臓機能低下(心筋の損傷も含む)、脳機能低下、肺機能低下などおよび各臓器の不全を予防・治療できると共に死への移行を抑制することができる。

また、臓器機能障害は、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患(心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等)などの疾患に起因する臓器機能障害であってもよいが、例えば、

臓器の手術または移植時またはその後に起こる臓器機能障害などであってもよい。さらに、前記臓器機能障害の原因となる疾患（特に、虚血性心疾患、脳梗塞などの虚血性疾患）の進展抑制や予後改善、2次発症・再発予防などにも、本発明の製剤は有用である。

ここで、臓器としては、例えば脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺臓、眼（網膜）、神経組織（中枢神経組織、末梢神経組織など；好ましくは、末梢神経組織）などが挙げられるが、なかでも、心臓や神経組織が好ましい。

スクアレン合成酵素阻害作用とユビキノン増加作用を併有することによって、脳、心臓、腎臓、神経組織、脾臓などにおける虚血性疾患などの発症後の予後への適用の道が開かることとなる。例えば、脳（神経組織）であれば昏睡への移行抑制や意識維持あるいは延命が可能となり、中枢神経変性疾患に起因するパーキンソン病やアルツハイマー病などの治療が可能となる。また、末梢神経障害に起因する手足のしびれ、無感、疼痛、温熱感異常、潰瘍、神経反射低下の治療が可能となる。心臓であれば心不全、不整脈の治療や延命が可能となり、また腎臓であれば透析や腎移植への移行の抑制、延命が可能となる。

本発明の化合物は、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害または臓器不全の予防治療効果を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば臓器機能障害または臓器不全の予防治療剤および進展抑制剤などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、脳梗塞予防治療薬、脳出血予防治療薬、神経変性疾患、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができる。

#### 【0037】

化合物（I）は、動脈硬化、高脂血症、混合型脂質異常、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、脾障害、虚血性心疾患、C H D (coronary heart disease)、脳虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療又は予防に用いることができる。加えて心不全や腎不全の他にも、脳梗塞、脳出血、神経障害に基づく頻尿・尿失禁や膀胱排出力低下、神経変性疾患に基づくパーキンソン病、また脳血管性痴呆の予防・治療に用いることができる。また、これらの疾患による死亡の抑制あるいは延命に有用である。

さらに、ユビキノンは U C P (uncoupling protein) 機能を活性化することが報告されていることから、化合物（I）は、肥満の予防・治療に有用であると共に、肥満に関連する疾患である耐糖能異常、糖尿病、インスリン抵抗性、高血圧症、高脂血症などの予防及び治療に適している。

化合物（I）は、コレステロール低下作用、トリグリセリド低下作用、高密度リポタンパクーコレスステロール（H D L）上昇作用などの脂質代謝改善作用に加えて、スクアレン合成酵素阻害作用とユビキノン増加作用とを併有するので、臓器機能障害または臓器不全、とりわけ、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患（心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等）などの疾患に起因する臓器機能障害または臓器不全の予防治療に極めて有利に用いることができる。また、化合物（I）は脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を併有するので、ユビキノン増加作用を有しない脂質低下剤と比較して、例えば虚血性心疾患の治療、より重篤な心不全の予防・治療および心不全から死亡への移行の抑制が可能であり、極めて有用となる。また、脳、腎、神経組織など他の臓器についても脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を併有する化合物（I）は臓器機能障害の予防・治療に加えて臓器・組織不全の予防・治療が可能な点で優れ、さらに延命効果もある。

#### 【0038】

さらに、化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシン I I に対するワクチン製剤、C E T P に対するワクチン製剤、C E T P 抗体、T N F  $\alpha$  抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド  $\beta$  ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（P e p t o r 社のD I A P E P - 2 7 7など）などの他、サイトカイン、レニ

ン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関する遺伝子を用いた治療法、N F  $\kappa$  B デコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に関する遺伝子（例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、肺再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、これらの化合物を他の薬剤と組み合わせる場合は、これらの有効成分を一つの製剤に処方した合剤として投与することもできる。

化合物（I）は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。すなわち少なくとも一つの化合物（I）を単独で、あるいは医薬として許容される担体（アジュバント剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

#### 【0039】

本発明の医薬において、活性成分である化合物（I）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ブルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タル色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、嗜味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の医薬は、化合物（I）を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。式（I）の化合物の本発明医薬中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる医薬は、活性成分として化合物（I）以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

#### 【0040】

具体的には、錠剤の製造法は、化合物（I）をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物（I）をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着

色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物（I）の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物（I）の一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

また、本発明の医薬は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール812等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300μmであり、好ましくは、約1ないし約150μm、さらに好ましくは約2ないし約100μmである。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の医薬は、通常の方法にしたがって製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合/練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌で注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤として許されるものとして、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセライド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバター、パリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

#### 【0041】

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-）

マンニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターク）、微結晶セルロース、寒天、アルギネット類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び／又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸、マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システィンなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカロメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びビル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い、製造することができる。

経口投与剤には剤形にもよるが、通常約0.01～9.9W%、好ましくは約0.1～9.0W%通常約0.5～5.0%の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。

ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

#### 【発明の効果】

##### 【0042】

本発明の化合物は、スクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域（safety margin）が広いことから、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

本発明の化合物（I）を含有してなる医薬は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人（体重約60kgとして）1日当たりの投与量は、経口剤の場合有効成分〔化合物（I）〕として、約1～500mg、好ましくは約10～200mgであり、非経口剤の場合、有効成分として約0.1～100mg、好ましくは約1～50mg、通常約1～20mgであり、この範囲では何ら毒性は見られない。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0043】

以下に実施例、製剤例、実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200MHz）型または300（300MHz）型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。%は、特に断らない限り重量%を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温（常温）とは約20℃から約30℃の温度を表す。

なお、実施例中の各記号は次の意味を表す。

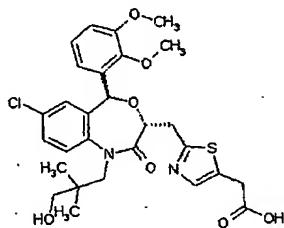
A c : アセチル, P r : n-プロピル, M e : メチル, B u : n-ブチル, E t : エチル, <sup>i</sup>P r : イソプロピル, E t<sub>2</sub>O : ジエチルエーテル, DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO : ジメチルスルホキシド、T H F : テトラヒドロフラン、s : シングルレット, d : ダブルレット, t : トリプレット, q : クアルテット, d d : ダブルダブルレット, d t : ダブルトリプレット, m : マルチプレット, b r : 幅広い, J : カップリング定数

## 【実施例1】

## 【0044】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化6】



(1) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸 (10 g, 57.1 mmol) の THF (100 ml) 淀液にカルボニルジイミダゾール (10.2 g, 63.1 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム (5.4 g, 57.1 mmol) およびモノエチルマロン酸カリウム (9.7 g, 57.1 mmol) を添加し、60°C で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を酢酸エチル (200ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸エチル (11.9 g, 48.5 mmol, 85%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (9H, s), 3.49 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.15-5.24 (1H, br)

(2) 実施例1-(1)で得られた4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸エチル (11 g, 44.8 mmol) の酢酸 (6 ml) 溶液に4N HCl酢酸エチル溶液 (50 ml) を添加し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて4-アミノ-3-オキソブタン酸 塩酸塩 (7.9 g, 43.5 mmol, 97%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.69 (2H, s), 4.124 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz)。

(3) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に実施例1-(2)で得られた4-アミノ-3-オキソブタン酸 塩酸塩 (0.84 g, 4.62 mmol) を添加し、さらにトリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:3)] で精製することにより 4-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルアミノ)-3-オキソブタン酸エチル (1.8 g, 2.75 mmol, 71%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 5.6, 14.8 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 7.4, 14.8 Hz), 3.48 (2H, s), 3.54 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.8

6 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.14-4.25 (4H, m), 4.37 (1H, dd,  $J = 5.6$ , 7.4 Hz), 4.55 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 6.26 (1H, s), 6.58-6.62 (1H, br), 6.63 (1H, s), 6.96-7.33 (5H, m).

(4) 実施例1-(3)で得られた4-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ)-3-オキソブタン酸エチル (0.5 g, 0.773 mmol) とローソン試薬 (Lawesson's reagent) (0.46 g, 1.16 mmol) の THF (5 ml) 溶液を70°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより (2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル) 酢酸エチル (0.41 g, 0.635 mmol, 82%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.03 (3H, s), 3.44 (1H, dd,  $J = 7.2$ , 15.0 Hz), 3.55 (1H, dd,  $J = 6.9$ , 15.0 Hz), 3.58 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.80 (2H, s), 3.85 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J = 6.9$ , 7.2 Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 6.96-7.34 (5H, m), 7.43 (1H, s).

(5) 実施例1-(4)で得られた(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル) 酢酸エチル (0.3 g, 0.465 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) 及びエタノール (3ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:5) から再結晶して精製することにより (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル) 酢酸 (0.23 g, 0.400 mmol, 86%) を無色プリズム晶として得た。

融点：219-222°C (dec.) (EtOH-hexane)。

$[\alpha]_D^{22} -209.2^\circ$  ( $c = 0.34$ , MeOH)。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3500-2400, 1724, 1658.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.19 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J = 7.2$ , 15.0 Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 6.0$ , 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 3.82 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.35 (1H, dd,  $J = 6.0$ , 7.2 Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.96-7.36 (5H, m), 7.48 (1H, s)。

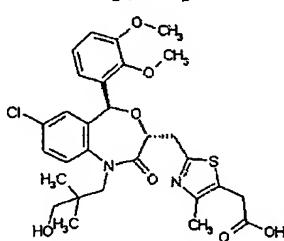
Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{ClS}$ : C, 58.48; H, 5.43; N, 4.87. Found: C, 58.32; H, 5.30; N, 4.68。

### 【実施例2】

#### 【0045】

(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) 酢酸

## 【化7】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

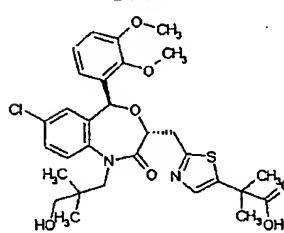
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.641 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 6.9, 15.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 5.4, 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.29 (1H, dd, J = 5.4, 6.9 Hz), 4.47 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.19 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。

## 【実施例3】

## 【0046】

2-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)-2-メチルプロピオン酸

## 【化8】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

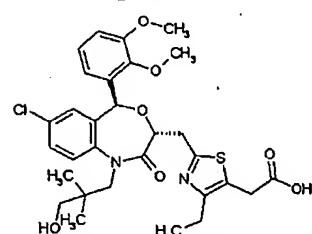
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.67 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.65 (6H, s), 3.15 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.2, 14.8 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.4 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.2, 14.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 6.2, 7.2 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.20 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.96-7.36 (5H, m), 7.46 (1H, s)。

## 【実施例4】

## 【0047】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化9】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.37 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.0, 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.64

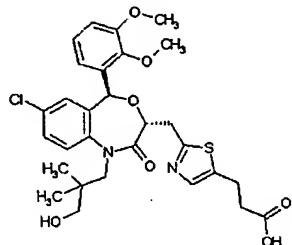
(1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.74 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.31 (1H, dd,  $J = 6.0, 7.2$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.19 (1H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.95-7.36 (5H, m)。

## 【実施例 5】

## 【0048】

3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸

## 【化10】



(1) モノエチルコハク酸 (7.3 g, 50 mmol) の THF (70 ml) 溶液にカルボニルジイミダゾール (9.7 g, 60 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム (4.8 g, 50 mmol) およびモノエチルマロン酸カリウム (8.5 g, 50 mmol) を添加し、60 °C で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (70ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] で精製することにより3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.9 g, 41.2 mmol, 82%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.50 (97/100  $\times$  2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.21 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz); 5.02 (3/100  $\times$  1H, s)。

(2) 実施例5-(1)で得られた3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.7 g, 40.2 mmol) の酢酸溶液 (20 ml) に氷冷下で亜硝酸ナトリウム (3.3 g, 48 mmol) の水 (40 ml) 溶液を滴下した。さらに水 (60 ml) を加えて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより2-ヒドロキシイミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9.3 g, 37.9 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 4.38 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz)。

(3) 実施例5-(2)で得られた2-ヒドロキシイミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9 g, 36.7 mmol) と無水酢酸 (26 g, 0.220 mol) の酢酸 (120 ml) 溶液に室温で亜鉛末 (18.7 g, 0.286 mol) を添加し、24時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、不溶物は酢酸エチル (50ml) 洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて減圧下濃縮して2-アセチルアミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (9.0 g, 32.9 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.33 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.08 (3H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.95 (1H, dt,  $J = 18.6, 6.6$  Hz), 3.11 (1H, dt,  $J = 18.6, 6.6$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.29 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

(4) 4N HCl酢酸エチル溶液 (90 ml) に実施例5-(3)で得られた2-アセチルアミノ-3-オキソヘキサン二酸ジエチル (8.8 g, 32.2 mmol) を添加し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-エーテルから結晶化させて5-アミノ-4-オキソペンタ

ン酸 塩酸塩 (4.4 g, 26.3 mmol, 82%) を無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, s)。

(5) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に実施例5-(4)で得られた5-アミノ-4-オキソペンタン酸 塩酸塩 (0.77 g, 4.62 mmol) を添加し、さらにトリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をDMF (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.65 g, 4.69 mmol) およびヨウ化メチル (0.67 g, 4.69 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:3)] で精製することにより5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルアミノ)-4-オキソペンタン酸メチル (1.2 g, 1.85 mmol, 44%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.60-2.76 (5H, m), 2.93 (1H, dd, J = 7.0, 14.6 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.61 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.86 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 6.8, 7.0 Hz), 4.55 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.26 (1H, s), 6.58 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.63 (1H, s), 6.96-7.32 (5H, m)。

(5) 実施例1-(4)～(5)と同様にして3-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオニ酸を得た。

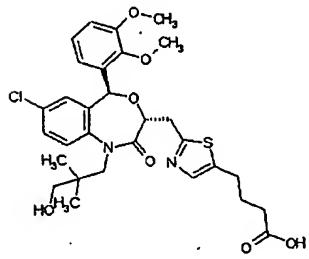
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.38 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.0, 15.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.8, 15.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 5.8, 7.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.97-7.37 (6H, m)。

### 【実施例6】

#### 【0049】

3-(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)ブタン酸

#### 【化11】



実施例5と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.96 (2H, quintet, J = 7.0 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.8 Hz),

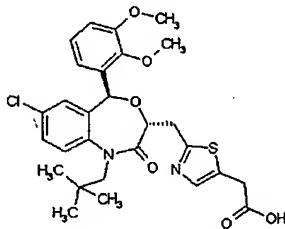
3.38 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.43 (1H, dd,  $J = 7.0, 15.0$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J = 5.8, 15.0$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.35 (1H, dd,  $J = 5.8, 7.0$  Hz), 4.48 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.20 (1H, s), 6.58 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.96-7.38 (6H, m)。

## 【実施例7】

## 【0050】

(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化12】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

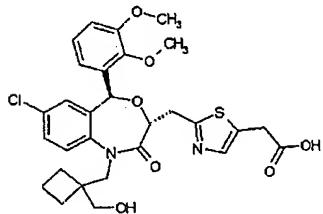
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (9H, s), 3.34 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J = 7.2, 15.0$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J = 6.0, 15.0$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.33 (1H, dd,  $J = 6.0, 7.2$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 6.31 (1H, s), 6.56 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 2.1, 8.7$  Hz), 7.47 (1H, s)。

## 【実施例8】

## 【0051】

[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化13】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

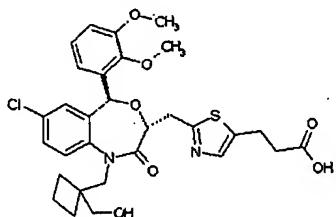
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33-1.55 (2H, m), 1.76-1.94 (3H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 3.41-3.78 (9H, m), 3.83 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.34 (1H, dd,  $J = 6.0, 6.9$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.08 (1H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 1.8, 7.8$  Hz), 7.07-7.18 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s)。

## 【実施例9】

## 【0052】

3-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオニ酸

【化 1 4】



実施例5と同様にして表題化合物を得た。

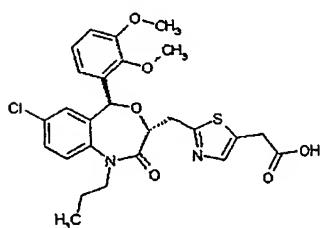
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.34-1.55 (2H, m), 1.77-1.95 (3H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 6.9, 15.0 Hz), 3.50-3.82 (7H, m), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, t, J = 6.41 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.32 Hz), 6.09 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35-7.43 (3H, m)。

### 【实施例 10】

[0053]

(2-{[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸

[化15]



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

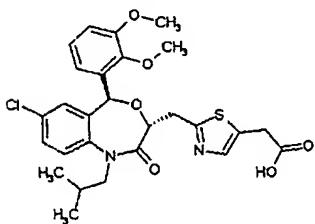
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 1.57-1.81 (2H, m), 3.43-3.63 (6H, m), 3.84 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.30-4.52 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz), 6.91-7.36 (5H, m), 7.49 (1H, s)

### 【实施例 11】

[0054]

テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

【化 1 6】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

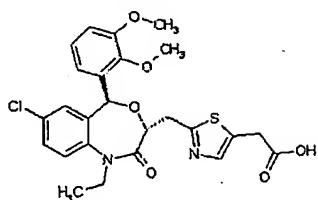
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.95–2.08 (1H, m), 3.32–3.62 (6H, m), 3.82 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.31–4.40 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.92–7.35 (5H, m), 7.49 (1H, s)。

### 【实施例 1 2】

[0 0 5 5]

(2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化17】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

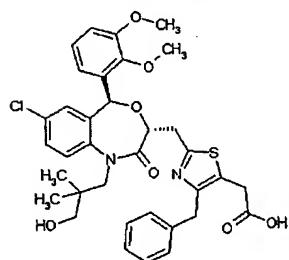
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.43-3.64 (6H, m), 3.84 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.33 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.49-4.62 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91-7.36 (5H, m), 7.48 (1H, s)。

## 【実施例13】

## 【0056】

(4-ベンジル-2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化18】



実施例1と同様にして表題化合物を得た。

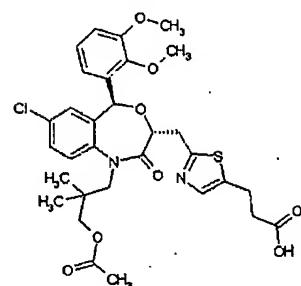
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.32 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.5, 14.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 6.3, 14.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.76 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.32-4.38 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.17 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.1, 7.2 Hz), 7.02-7.30 (8H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.4, 8.7 Hz)。

## 【実施例14】

## 【0057】

3-(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸

## 【化19】



実施例5で得られた3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸 (0.5 g, 0.849 mmol) のTHF (10

ml) 溶液に室温でピリジン (0.34 ml, 4.24 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.18 ml, 2.55 mmol) を滴下し、2.5時間攪拌した。水 (5 ml) を加え、室温で19時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル) プロピオン酸 (0.5 g, 0.792 mmol, 93%) を無色粉末として得た。

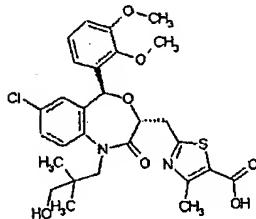
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.3, 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 1.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 6.3, 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.29 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.1, 7.8 Hz), 7.06-7.26 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.35 (1H, s)。

### 【実施例15】

#### 【0058】

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

#### 【化20】



(1) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (3 g, 6.49 mmol) とチオニルクロリド (2.3 g, 19.5 mmol) のTHF (10 ml) 溶液にDMF (0.01 ml) を添加した。反応液を室温で1時間攪拌したのち、減圧下濃縮した。残渣をTHF (10 ml) に溶解し、硫化水素のピリジン (30 ml) 溶液に滴下した。反応液を0℃にて1時間攪拌後、2.5M 硫酸で希釈した。生成物を酢酸エチル (50ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して [(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]チオ-S-酢酸 (6.53 g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J = 6.2, 16.4 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 7.0, 16.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, dd, J = 6.2, 7.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.25 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。

た。

(2) 実施例15-(1)で得られた [(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]チオ-S-酢酸 (1 g, 1.87 mmol)、トリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) および2-クロロアセト酢酸メチル (0.31 g, 2.06 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を2時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル (50ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] で精製することにより2-[(3R,5S)-1

-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|チオ)-3-オキソブタン酸メチル (0.9 g, 1.38 mmol, 74%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.14-3.26 (2H, m), 3.53 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.74 (9/10 × 3H, s), 3.78 (1/10 × 3H, s), 3.85 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.43 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.50 (1/10 × 3H, s), 6.26 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.35 (5H, m)。

(3) 実施例15-(2)で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|チオ)-3-オキソブタン酸メチル (0.8 g, 1.23 mmol) と酢酸アンモニウム (0.33 g, 4.32 mmol) の酢酸 (5 ml) 溶液を1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] で精製することにより2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.62 g, 0.982 mmol, 80%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.421 (1H, dd, J = 7.0, 14.8 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 6.0, 14.8 Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.31 (1H, dd, J = 6.0, 7.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.30 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.96-7.37 (5H, m)。

(4) 実施例15-(3)で得られた2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.4 g, 0.634 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (4ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.15 g, 0.261 mmol, 41%) を無色プリズム晶として得た。

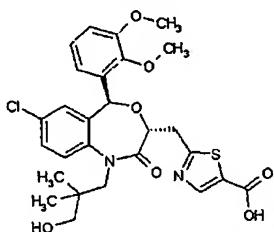
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 6.9, 14.4 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 5.7, 14.1 Hz), 3.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 5.7, 6.9 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.21 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.99-7.38 (5H, m)。

### 【実施例 16】

#### 【0059】

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【化 2 1】



(1) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g, 19.2 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールアンモニウム塩 (4.1 g, 26.9 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (5.16 g, 26.9 mmol) を加えた。室温で13 時間攪拌した後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (350 ml) で希釈した。有機層を1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (10.0 g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.68 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 14.7 Hz), 2.87 (1H, dd,  $J$  = 7.5, 14.7 Hz), 3.54 (1H, d,  $J$  = 13.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 3.86 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.39 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 7.5 Hz), 4.56 (1H, d,  $J$  = 13.8 Hz), 5.46 (1H, br), 5.95 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.91-7.01 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.35 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.4 Hz).

(2) 実施例16-(1)で得られた3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (10.8 g, 20.8 mmol) とローソン試薬 (10.1 g, 24.8 mmol) のTHF (100 ml) 溶液を加熱還流下で1時間攪拌した。室温に放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル (800 ml) で抽出し、これを水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (5.14 g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 5.4, 13.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 5.4, 7.5 Hz), 4.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.26 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91–7.01 (1H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.49 (1H, br), 7.64 (1H, br).

(3) 2-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル カリウム塩 (0.42 g, 2.24 mmol) のイソプロパノール (10 ml) 懸濁液に酢酸 (0.13 ml, 2.34 mmol) を加え 30 分攪拌後、実施例16-(2)で得られた3-[(3R, 5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (1.0 g, 1.87 mmol) を加えて加熱還流下、30 時間攪拌した。放冷後、反応液に水 (5 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (7:3-65:35)] で精製することにより2-[(3R, 5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル]

) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル| -1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.6 g) を無色非結晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J = 5.7, 16.8 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 7.5, 16.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.62 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.87 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 5.7, 7.5 Hz), 4.57 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.28 (1H, s), 6.53-6.55 (1H, m), 6.89-7.40 (5H, m), 8.70 (1H, s)。

(4) 実施例16-(3)で得られた2-[(3R,5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル| -1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.6 g, 0.95 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に炭酸カリウム (0.26 g, 1.91 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (67:33 - 3:2)] で精製することにより2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.3 g) を無色非結晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.07-3.21 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.58-3.70 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.73 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.53 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.17 (1H, s), 6.52-6.55 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 8.71 (1H, s)。

(5) 実施例16-(4)で得られた2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (0.3 g, 0.52 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) 及びエタノール (5ml) の混合物を室温で8時間攪拌した。これを1N 塩酸 (1.2 ml) で酸性化後、酢酸エチル (70ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル| -1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。

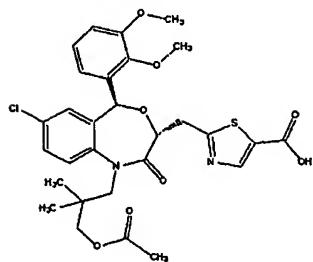
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.40 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.58-3.78 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.47 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.18 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.90-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s)。

### 【実施例 17】

#### 【0060】

2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル| -1,3-チアゾール-5-カルボン酸

#### 【化22】



実施例16で得られた2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (1.0 g, 1.78 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に室温でピリジン (0.9 ml, 8.91 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.38 ml, 5.35 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。ピリジン (0.3 ml, 3.71 mol) を加えた後、塩化アセチル (0.1 ml, 1.41 mmol) を追加して更に30分攪拌した。水 (5 ml) を加え、室温で19時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.76 g) を淡褐色非結晶性粉末として得た。

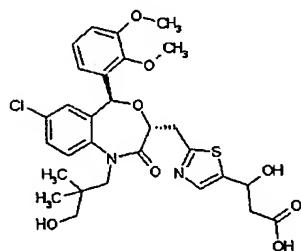
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.42-3.63 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.70-3.90 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 8.76 (1H, s)。

### 【実施例18】

#### 【0061】

3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

#### 【化23】



(1) 実施例17で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.75 g, 1.24 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.24 g, 1.49 mol) を加え、1時間攪拌した。マロン酸モノエチルカリウム (0.23 g, 1.37 mmol) および塩化マグネシウム (0.13 g, 1.37 mmol) を加え、55 °C で1時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸 (3 ml) を加え酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (67:33-1:1)] で精製することにより3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル (0.59 g, 0.88 mmol, 71%) を無色非結晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.03 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.58-3.80 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.84 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.00 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.50 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.28 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.89-7.00 (2H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 8.74 (1H, s)。

(2) 実施例18-(1)で得られた3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-

7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル (0.59 g, 0.88 mmol) のエタノール (20 ml) 懸濁液を-20°Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (36 mg, 0.96 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (55:45-35:65)] で精製することにより3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (0.49 g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 5.1, 15.9 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 9.0, 15.9 Hz), 3.05-3.21 (2H, m), 3.42 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.82 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30-4.52 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 5.62-5.80 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 7.2 Hz), 7.10-7.26 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.55 (1H, s)。

(3) 実施例18-(2)で得られた3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (0.06 g, 0.09 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) 及びエタノール (1ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。これを1N 塩酸 (0.6 ml) で酸性化後、酢酸エチル (40ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (0.05 g) を白色結晶として得た。

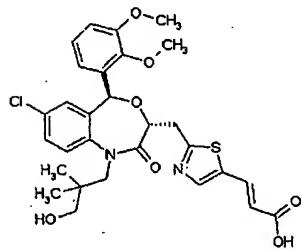
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 5.1, 16.2 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 8.4, 16.2 Hz), 3.14 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 5.4, 14.1 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 7.8, 14.1 Hz), 3.60 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz), 5.64 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 6.18 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 8.59 (1H, s)。

### 【実施例19】

#### 【0062】

(2E)-3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸

#### 【化24】



(1) 実施例18-(2)で得られた3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキ

サゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (0.4 g, 0.59 mmol) のTHF (5 ml) 溶液に氷冷下でトリエチルアミン (0.11 ml, 0.77 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.05 ml, 0.68 mmol) を加えて1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.11 ml, 0.77 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.05 ml, 0.68 mmol) を追加して更に1時間攪拌後、DBU (0.12 ml, 0.77 mmol) を加えた。1時間攪拌後、水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (63:37 - 52:48)〕で精製することにより (2E)-3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル) アクリル酸エチル (0.05 g) を無色非結晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 (3H, s), 3.40 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.37 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.57 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.28 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23-7.38 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 15.4 Hz), 8.63 (1H, s)。

(2) 実施例19-(1)で得られた(2E)-3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.34 g, 0.52 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) 及びエタノール (7ml) の混合物を40℃で1時間攪拌した。放冷後、1N 塩酸 (1.7 ml) で酸性化後、酢酸エチル (160 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより、(2E)-3-[(2-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-5-イル)アクリル酸 (0.28 g) を淡黄色結晶として得た。

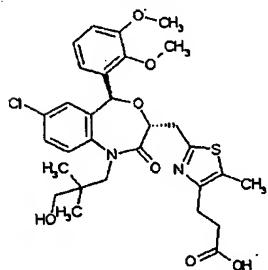
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.39-3.45 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.86 (3H, s), 4.38 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (1H, t, J = 13.8 Hz), 6.16 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.16 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.66 (1H, s)。

### 【実施例 20】

#### 【0063】

3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸

#### 【化25】



(1) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキ

出証特2004-3078846

シフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (2 g, 3.85 mmol) とトリエチルアミン (0.41 g, 4.04 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にピバロイルクロリド (0.51 g, 4.23 mmol) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に (4S)-4-アミノ-5-オキソヘキサン酸メチル 塩酸塩 (0.83 g, 4.24 mmol) を添加し、さらにトリエチルアミン (0.58 g, 5.77 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) を滴下した。

室温で30分間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:2)] で精製することにより (4S)-4-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルアミノ)-5-オキソヘキサン酸メチル (1.85 g, 2.80 mmol, 73%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.78-1.90 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25-2.42 (3H, m), 2.70 (1H, dd, J = 5.4, 14.4 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 7.8, 14.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.60-6.64 (1H, br), 6.64 (1H, s), 6.97-7.32 (5H, m)。

(2) 実施例20-(1)で得られた (4S)-4-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルアミノ)-5-オキソヘキサン酸メチル (0.51 g, 0.773 mmol) とローソン試薬 (0.40 g, 1.00 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を70°C で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.31 g, 0.470 mmol, 61%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 6.8, 15.0 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 6.2, 15.0 Hz), 3.53 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.27 (1H, dd, J = 6.2, 6.8 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.29 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95-7.36 (5H, m)。

(3) 実施例20-(2)で得られた 3-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.2 g, 0.303 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) 及びエタノール (2ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して 3-(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸 (0.18 g, 0.298 mmol, 98%) を無色粉末として得た。

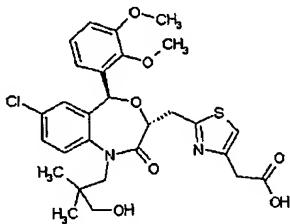
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.66-2.72 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 6.2, 15.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.6, 15.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.90 (3H, s), 4.30 (1H, dd, J = 6.2, 6.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.97-7.39 (5H, m)。

【実施例 21】

## 【0064】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸

## 【化26】



実施例16と同様にして表題化合物を得た。

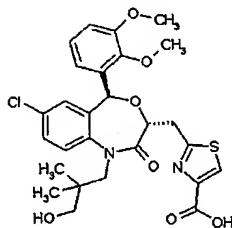
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.17 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.41 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.5, 15.4 Hz), 3.60-3.71 (5H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.35 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.5 Hz), 6.21 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 2.1, 7.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.33-7.40 (2H, m)。

## 【実施例22】

## 【0065】

2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

## 【化27】



(1) 実施例16-(2)で得られた3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピルアセタート (3.0 g, 5.61 mmol) および3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (0.79 ml, 6.28 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液を加熱還流下、2 時間攪拌した。放冷後、反応液に水 (15 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2-1:1)] で精製することにより第一流出画分より2-{[(3R,5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (1.1 g) を無色非結晶性粉末として、第二流出画分より2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g) を無色粉末として得た。

## 第一流出画分

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (3H, s), 3.41-3.62 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.27-4.40 (1H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.55 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J =

2.0, 7.8 Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 2.0, 7.8$  Hz), 7.17 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.23-7.40 (2H, m), 8.09 (1H, s)。

#### 第二流出画分

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.38 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.16 (1H, t,  $J = 11.8$  Hz), 3.37 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.45-3.72 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.35 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.21 (1H, s), 6.56 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz), 8.09 (1H, s)。

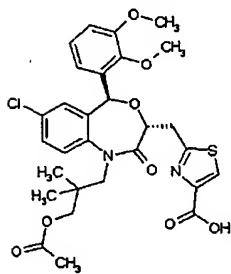
(2) 実施例22-(1)で得られた2-{[(3R,5S)-1-[3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (0.34 g, 0.52 mmol)、2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g, 3.40 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14.0 ml) 及びエタノール (60 ml) の混合物を室温で5時間攪拌した。1N 塩酸 (14.5 ml) で酸性化後、酢酸エチル (380 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (30 ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml) 及び水 (100 ml) を加えた。水層をジエチルエーテル (50 ml) で洗浄した後、1N 塩酸 (14.5 ml) を加えて酸性化後、酢酸エチル (380 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより、2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (2.9 g) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.18 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.54 (1H, dd,  $J = 7.2, 14.7$  Hz), 3.56-3.68 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, dd,  $J = 5.7, 7.2$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 6.21 (1H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 7.17 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz), 8.18 (1H, s)。

#### 【実施例23】

【0066】  
2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

#### 【化28】



実施例17と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.45-3.66 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.72 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.85 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.32 (1H, dd,  $J = 5.7, 7.2$  Hz), 4.55 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 6.31 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.8$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.$  Hz)

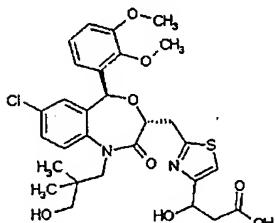
8 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.18 (1H, s)。

## 【実施例 24】

## 【0067】

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-4-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

## 【化29】



実施例18と同様にして表題化合物を得た。

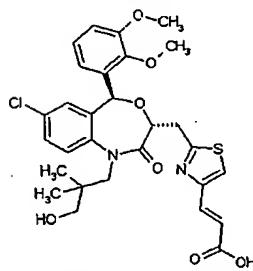
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.78-3.04 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.39 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.40-3.70 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.31 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.11-5.21 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.29-7.41 (2H, m)。

## 【実施例 25】

## 【0068】

(2E)-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-チアゾール-4-イル]アクリル酸

## 【化30】



実施例19と同様にして表題化合物を得た。

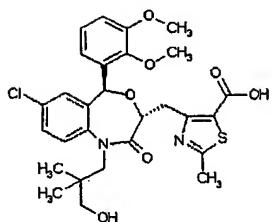
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.41 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.6, 15.3 Hz), 3.58-3.70 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.40 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.23 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 7.2 Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.3 Hz)。

## 【実施例 26】

## 【0069】

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

## 【化31】



(1) 2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸(10 g)のTHF(100 ml)懸濁液にカルボニルジイミダゾール(3.7 g)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム(2.2 g)およびモノエチルマロン酸カリウム(4.0 g)を添加し、60℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200 ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル(10.2 g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.27 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J = 5.0, 17.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.8, 17.0 Hz), 3.42-3.57 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.69-3.82 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.41-4.57 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.33-7.34 (4H, m)。

(2) 実施例26-(1)で得られた4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル(1.5 g)のジクロロメタン(30 ml)溶液にスルフリルクロライド(0.23 ml)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣にチオアセトアミド(0.21 g)およびエタノール(30 ml)を加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(0.80 g)を無色不定形結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.93 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.51-3.57 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.67-3.85 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.37-4.44 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.87-6.99 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m)。

(3) 実施例26-(2)で得られた4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(0.7 g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)およびエタノール(10ml)の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、クロロホルム(50ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(0.19 g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.12-3.16 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.62-3.68 (3H, m), 3.87 (3H, s), 4.41-4.50 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m)

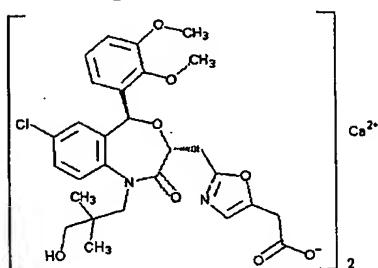
, 7.09-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m)。

【実施例27】

【0070】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸 カルシウム塩

【化32】



(1) 実施例1-(3)で得られた4-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ)-3-オキソブタン酸エチル (1 g, 1.55 mmol) の DMF (3 ml) 溶液にオキシ塩化リンを (0.35 g, 2.33 mmol) を添加し、70°C で1時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。生成物を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:2)】で精製することにより(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸エチル (0.57 g, 0.906 mmol, 58%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.03 (3H, s), 3.24 (1H, dd, J = 7.4, 15.8 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 6.6, 15.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 6.6, 7.4 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.30 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.94-7.33 (5H, m)。

(2) 実施例27-(1)で得られた(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸エチル (0.47 g, 0.747 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (5ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸 (0.42 g) を得た。これをエタノール (6 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.75ml) を加えたのち減圧下濃縮した。残渣を水 (2ml) に溶解し、塩化カルシウム (42 mg, 0.378 mmol) の水 (0.5 ml) 溶液を加えた。生じた沈殿をろ取して(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸 カルシウム塩 (0.29 g, 0.247 mmol, 66%) を無色粉末として得た。

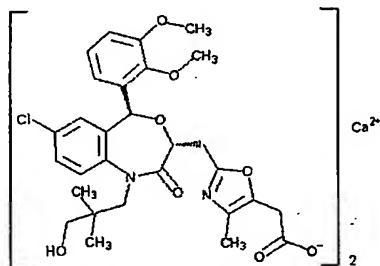
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-D<sub>3</sub>OD (1:2)) δ : 0.81 (3H, s), 0.97 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.40-4.47 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.78 (1H, s), 7.02-7.37 (5H, m)。

## 【実施例 28】

## 【0071】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸 カルシウム塩

## 【化33】



実施例27と同様にして表題化合物を得た。

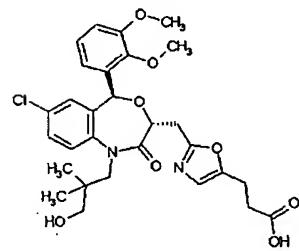
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (1:2)) δ: 0.83 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.18-3.26 (3H, m), 3.44-3.68 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.38-4.46 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.02-7.59 (5H, m).

## 【実施例 29】

## 【0072】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオニ酸

## 【化34】



(1) 実施例27-(1)と同様にして(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオニ酸メチルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 7.0, 15.4 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 6.6, 15.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.61 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.30 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.95-7.33 (5H, m).

(2) 実施例29-(1)で得られた(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオニ酸メチル(0.11 g, 0.175 mol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5ml) およびエタノール (2ml) の混合物を60℃で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより (2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イ

ル)プロピオン酸 (50 mg, 0.0873 mmol, 50%) を無色粉末として得た。

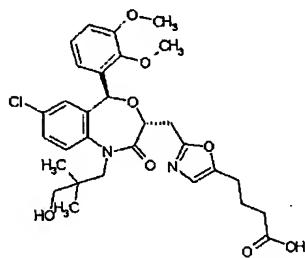
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 7.0, 15.8 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 6.6, 15.8 Hz), 3.39 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.44 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.19 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.96-7.36 (5H, m).

【実施例 30】

【0073】

4-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-オキサゾール-5-イル)ブタン酸

【化35】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

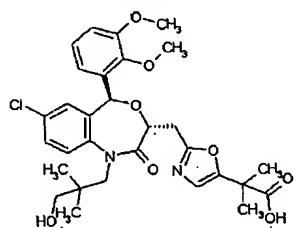
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.95 (2H, quintet, J = 7.4 Hz), 2.38 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 6.6, 15.6 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 7.0, 15.6 Hz), 3.40 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.89 (3H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.95-7.36 (5H, m)。

【実施例 31】

【0074】

2-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸

【化36】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

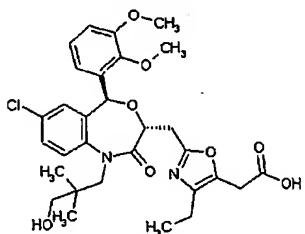
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.037 (3H, s), 1.56 (6H, s), 3.17 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 7.0, 15.8 Hz), 3.38 (3H, dd, J = 6.6, 15.8 Hz), 3.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.88 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 6.6, 7.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.18 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.95-7.53 (5H, m)。

【実施例 32】

【0075】

2-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-エチル-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸

## 【化37】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

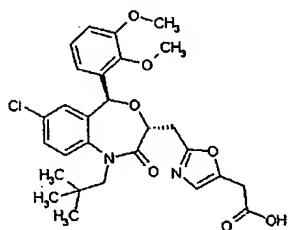
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.26-3.30 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.39-4.50 (2H, m), 6.17 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.93-7.39 (5H, m)。

## 【実施例33】

## 【0076】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

## 【化38】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

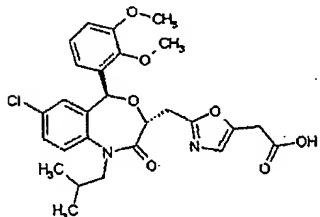
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (9H, s), 3.27 (1H, dd, J = 7.2, 15.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.0, 15.6 Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.44 (1H, dd, J = 6.0, 7.2 Hz), 4.50 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 0.9, 7.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26-7.34 (2H, m)。

## 【実施例34】

## 【0077】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

## 【化39】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

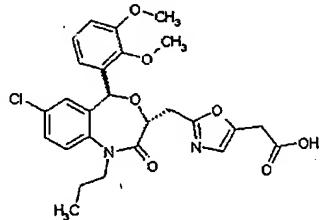
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.95-2.09 (1H, m), 3.32-3.41 (3H, m), 3.57 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.37 (1H, t, J = 7.8, 13.8 Hz), 4.46 (1H, t, J = 6.3 Hz), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.92-7.36 (5H, m)。

## 【実施例35】

## 【0078】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピル-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

## 【化40】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

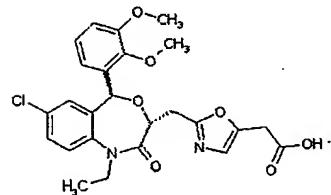
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.56-1.84 (2H, m), 3.23-3.54 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.40-4.52 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.90 (1H, s), 6.93-7.37 (5H, m)。

## 【実施例36】

## 【0079】

(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

## 【化41】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

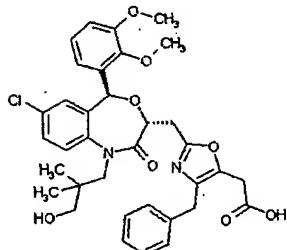
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 7.2, 15.6 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 7.2, 15.6 Hz), 3.50-3.66 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.48-4.62 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.92-7.37 (5H, m)。

## 【実施例37】

## 【0080】

(4-ベンジル-2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸

## 【化42】



実施例29と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.15 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.26 (2H, dd, J = 4.5, 7.2 Hz), 3.35 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.51 (2H, d, J = 1.8 Hz),

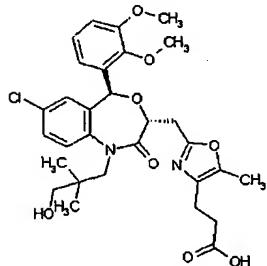
3.59 (3H, s), 3.60 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.79 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.41 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.15 (1H, s), 6.55 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.13-7.26 (5H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 2.1, 9.0$  Hz)。

## 【実施例38】

## 【0081】

3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸

## 【化43】



(1) 実施例20-(1)で得られた(4S)-4-({2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル}アミノ)-5-オキソヘキサン酸メチル (1 g, 1.55 mmol) の DMF (3 ml) 溶液にオキシ塩化リンを (0.35 g, 2.33 mmol) を添加し、80°C で1時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。生成物を酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1)〕で精製することにより3-(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.83 g, 1.29 mmol, 83%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.57-2.62 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.19 (1H, dd,  $J = 7.2, 15.6$  Hz), 3.25 (1H, dd,  $J = 6.0, 15.6$  Hz), 3.54 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dd,  $J = 6.0, 7.2$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 6.29 (1H, s), 6.59 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.95-7.34 (5H, m)。

(2) 実施例38-(1)で得られた3-(2-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸メチル (0.67 g, 1.04 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) 及びエタノール (7ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、3-(2-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (0.47 g, 0.801 mmol, 77%) を無色粉末として得た。

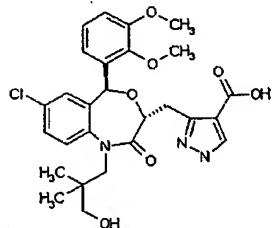
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.62-2.72 (4H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.67-3.46 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.39-4.48 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.98-7.47 (5H, m)。

## 【実施例 39】

## 【0082】

3-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化44】



(1) 実施例26-(1)で得られた4-[((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)]-3-オキソブタン酸エチル (1.5 g) のトルエン (30 ml) 溶液にN, N-ジメチルホルムアルデヒドジメチルアセタール (0.41 ml) を添加し、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣にエタノール (30 ml) および抱水ヒドラジン (0.14 g) を加え、3時間還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより3-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.90 g) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.03 (3H, s), 3.47-3.55 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.71-3.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.27 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.10-7.33 (4H, m), 7.87 (1H, s)。

(2) 実施例39-(1)で得られた3-[((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g) を、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.3ml) 及びエタノール (20ml) の混合物を80°C で一晩攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより3-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボン酸 (0.18 g) を白色結晶として得た。

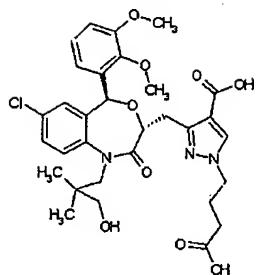
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.06 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.37 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.56-3.61 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.14 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.49 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.08-7.10 (1H, m), 7.16-7.36 (5H, m), 7.94 (1H, s)。

## 【実施例 40】

## 【0083】

1-(3-カルボキシプロピル)-3-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化45】



(1) 実施例39-(1)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(3.00 g)と4-ブロモブタン酸エチル(0.794 ml)のDMF(30 ml)溶液に炭酸カリウム(0.741 g)を加え一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、第一流出画分より3-[(3R,5S)-1-(3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.98 g)を、第二流出画分より5-[(3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.78 g)を得た。

(2) 実施例40-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル0.8 gのエタノール(8 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4 mlを加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(157 mg)を得た。

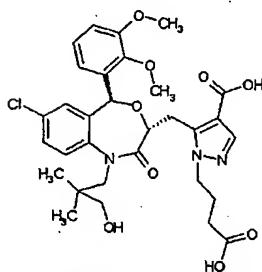
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64(3H, s), 1.03(3H, s), 2.10-2.21(2H, m), 2.28-2.38(2H, m), 3.16(1H, d, J=12.1 Hz), 3.28-3.45(2H, m), 3.52-3.69(5H, m), 3.86(3H, s), 4.13(2H, t, J=6.22 Hz), 4.41-4.52(2H, m), 6.17(1H, s), 6.56(1H, d, J=2.07 Hz), 6.94(1H, dd, J=1.9, 7.9 Hz), 7.05-7.17(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.85(1H, s)。

## 【実施例41】

## 【0084】

1-(3-カルボキシプロピル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化46】



実施例40-(1)で得られた5-[(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-

クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.75 g) のエタノール (20 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え2日間攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (590 mg) を得た。

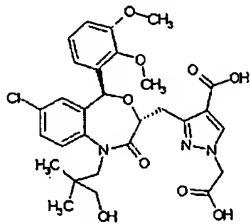
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.76 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.14 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.03-3.20 (2H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.68 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.07-4.25 (3H, m), 4.35 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.57 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.3, 5.9 Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.77 (1H, s)。

【実施例 4 2】

【0085】

1-(カルボキシメチル)-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化47】



実施例40と同様にして表題化合物を得た。

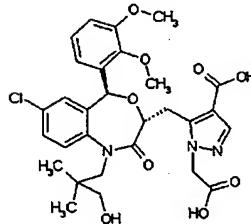
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (3H, s), 0.84 (3H, s), 3.00-3.21 (2H, m), 3.22-3.57 (5H, m), 3.65 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.23-4.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.05-7.22 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, s)。

【実施例 4 3】

【0086】

1-(カルボキシメチル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化48】



実施例41と同様にして表題化合物を得た。

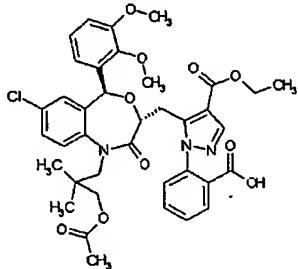
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.75 (3H, s), 0.87 (3H, s), 3.03-3.20 (2H, m), 3.24-3.41 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.66 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.84 (3H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.33 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.28 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 2.0, 7.3 Hz), 7.11-7.22 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.77 (1H, s)。

【実施例 4 4】

【0087】

2-[5-[(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

## 【化49】



4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタノ酸エチル (2 g) のトルエン (20 ml) 溶液に1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.598 ml) を加え一晩還流した。減圧濃縮した後、エタノール (20 ml) と2-ヒドランノ安息香酸 (0.567 g) を加え3時間還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.83 g) を得た。

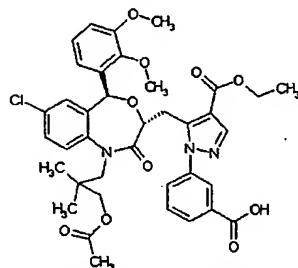
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.83-0.87 (6H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.89 (3H, s), 3.18-3.31 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.71 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.99-4.16 (3H, m), 4.26 (1H, d, J = 14.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 1.4, 7.3 Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.46-7.64 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (1H, s)。

## 【実施例45】

## 【0088】

3-(5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

## 【化50】



実施例44と同様にして表題化合物を得た。

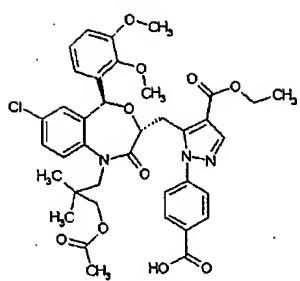
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.85 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.04-1.11 (3H, m), 1.87 (3H, s), 3.28-3.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.46-3.75 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.10 (3H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.3 Hz), 6.01 (1H, s), 6.20 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 2.6, 6.6 Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.10 (1H, s)。

## 【実施例46】

## 【0089】

4-(5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

## 【化51】



実施例44と同様にして表題化合物を得た。

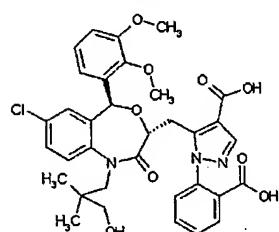
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.86 (s, 6H), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.87 (3H, s), 3.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.44 (3H, s), 3.53-3.74 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.03-4.15 (3H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.99 (1H, s), 6.22 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 2.1, 7.0 Hz), 7.09-7.19 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.58-7.69 (3H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, s)。

## 【実施例47】

## 【0090】

1-(2-カルボキシフェニル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化52】



実施例44で得られた2-(5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (0.5 g) のエタノール (5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 ml) を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.28 g)を得た。

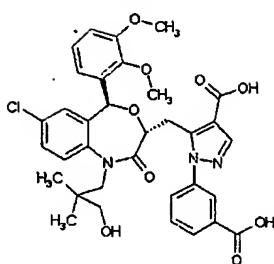
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70 (3H, s), 0.79 (3H, s), 2.96-3.12 (2H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.56 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.21 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.95 (1H, s), 6.24 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 1.6, 7.4 Hz), 7.08-7.23 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, s)。

## 【実施例48】

## 【0091】

1-(3-カルボキシフェニル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化53】



実施例47と同様にして表題化合物を得た。

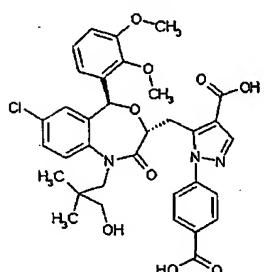
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70 (3H, s), 0.81 (3H, s), 2.98-3.14 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.48-3.66 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.20 (1H, dd, J = 3.9, 9.6 Hz), 4.28 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.96 (1H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 2.5, 6.7 Hz), 7.10 (2H, m), 7.43-7.65 (4H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02-8.06 (2H, m)。

## 【実施例49】

## 【0092】

1-(4-カルボキシフェニル)-5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化54】



実施例47と同様にして表題化合物を得た。

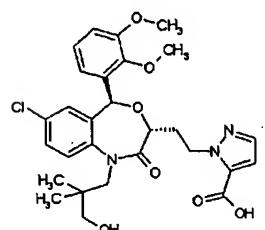
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70 (3H, s), 0.80 (3H, s), 2.97-3.13 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.70 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (1H, dd, J = 3.9, 9.8 Hz), 4.23-4.32 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.93 (1H, s), 6.20 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 1.8, 7.1 Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.06 (1H, s)。

## 【実施例50】

## 【0093】

1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

## 【化55】



(1) [(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (10 g,

19.2 mmol)をTHF (80 ml)に溶解させ、氷冷下でN-メチルモルホリン (2.2 ml, 23.1 mmol) およびクロロ炭酸エチル (2.54 ml, 23.1 mmol) を滴下した。同温度で1時間攪拌後、-30℃に冷却し水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g, 58.0 mmol) を加えた。更にMeOH (80 ml)を徐々に滴下し、1時間攪拌した。同温度で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt (480 ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:3)〕で精製することにより(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-エタノール (9.3 g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05-2.30 (2H, m), 3.57 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.63 (3H, s), 3.70-3.93 (7H, m), 4.10 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.28 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.93-7.05 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz)。

(2) 窒素雰囲気下、実施例50-(1)で得られた[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (1.0 g, 1.98 mmol)、1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (0.25 g, 1.98 mmol) およびトルエン (20 ml)の溶液にn-トリプチルホスフィン (0.74 ml, 2.96 mmol)、および1,1'-アゾジカルボニルジペリジン (0.75 g, 2.96 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。ヘキサン (10 ml)を加えて30分攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (70:30-65:35)〕で精製することにより、第一流出画分より1-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (0.81 g)を無色非結晶性粉末として、第二流出画分より1-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (0.17 g)を無色粉末として得た。

#### 第一流出画分

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.60 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.77 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.88 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.10-7.27 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

#### 第二流出画分

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.30-2.45 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.78 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.89 (6H, s), 4.28-4.50 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.24 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

(3) 実施例50-(2)で得られた1-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (0.72 g, 1.17 mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml)及びエタノール (14 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。これを1N塩酸 (5.0 ml)で酸性化後、酢酸エチル (150 ml)を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.63 g)を白色

結晶として得た。

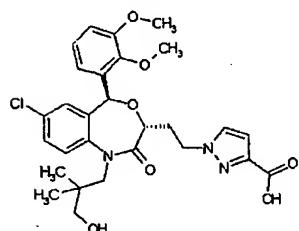
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.28-2.50 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.35 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.60 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.79 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.88 (3H, s), 4.43 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.59-4.81 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【実施例51】

【0094】

1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化56】



実施例49-(2)で得られた1-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (0.17 g, 0.28 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) 及びエタノール (5 ml) の混合物を室温で3時間攪拌した。更に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を追加して3時間攪拌した。これを1N 塩酸 (2.8 ml) で酸性化後、酢酸エチル (80 ml) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.12 g) を白色結晶として得た。

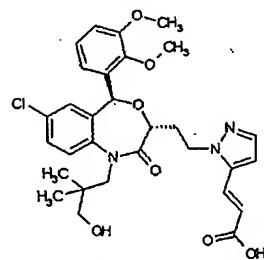
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.60 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.82 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.30-4.50 (3H, m), 6.15 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.75-6.87 (1H, m), 7.15-7.50 (5H, m)。

【実施例52】

【0095】

(2E)-3-(1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピラゾール-5-イル)アクリル酸

【化57】



実施例19と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.29-

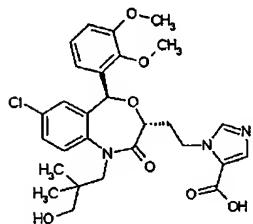
2.45 (2H, m), 3.15 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.36 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 3.64 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.36 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 3.64 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.65 (3H, s), 3.85 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.21-4.40 (2H, m), 4.44 (1H, d,  $J = 1$  4.2 Hz), 6.15 (1H, s), 6.32 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.95-7.10 (1H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz)。

## 【実施例53】

## 【0096】

1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

## 【化58】



実施例50と同様にして表題化合物を得た。

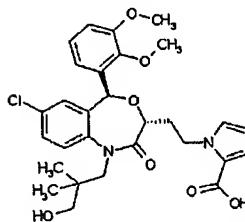
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), 3.15 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.36 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.85 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.44 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 6.14 (1H, s), 6.61 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.98-7.02 (1H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s)。

## 【実施例54】

## 【0097】

1-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチル]-1H-ピロール-5-カルボン酸

## 【化59】



実施例50と同様にして表題化合物を得た。

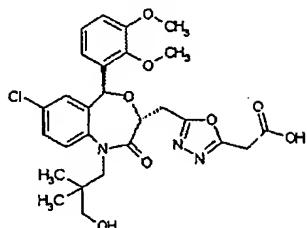
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.21-2.39 (2H, m), 3.14 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 3.35 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.75 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.89 (3H, s), 4.30-4.61 (2H, m), 4.44 (1H, d,  $J = 1$  4.4 Hz), 6.05-6.10 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.81-6.90 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz)。

## 【実施例55】

## 【0098】

5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸

【化 6 0】



(1) 2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (1.0 g) とトリエチルアミン (3.2 ml) のTHF (100 ml) 溶液にピバロイルクロリド (2.8 ml) を0°C で添加し、0°C で30分間攪拌した。0°C で反応液に4-ヒドラジノ-4-オキソプロパン酸エチル (3.5 g) を添加し、さらにトリエチルアミン (3.2 ml) を滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより (4S)-4-[(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ヒドラジノ-4-オキソプロパン酸エチル (2.5 g) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.02 (3H, s), 2.70-2.77 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.39 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.69-3.87 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.22-4.39 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.25 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-6.99 (1H, s), 7.15-7.24 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

(2) 実施例55-(1)で得られた(4S)-4-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ヒドラジノ)-4-オキソプロパン酸エチル(3.7 g)のDME(50 ml)溶液にオキシ塩化リン(0.8 ml)を加え、一晩還流した。反応液を減圧下濃縮し、炭酸カリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸エチル(1.2 g)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.03 (3H, s), 3.31–3.57 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.75–3.87 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.46–4.57 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95–6.98 (1H, m), 7.05–7.19 (2H, m), 7.33–7.34 (2H, m)。

(3) 実施例55-(2)で得られた5-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3,4-オキサゾール-2-イル)酢酸エチル (1.1 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.35ml) 及びメタノール (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。

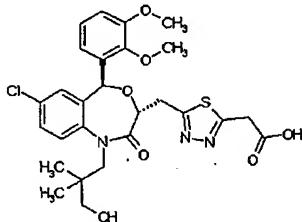
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.63 (3H, s), 0.92 (3H, s), 3.12-3.16 (2H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.61-3.79 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.24-4.50 (3H, m), 6.14 (1H, s).

1H, s), 6.55 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m)。

【実施例 56】

【0099】

5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸



(1) 実施例55-(1)で得られた(4S)-4-[(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ヒドラジノ)-4-オキソブタン酸エチル (1.0 g) とローソン試薬 (0.96 g) のTHF (50 ml) 溶液を80°Cで1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸エチル (0.8 g) を白色不定形結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (3H, s), 3.51-3.58 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.66-3.87 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.35 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.55 (1H, d, J = 14.3 Hz), 6.32 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 7.5 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.30-7.32 (2H, m)。

(3) 実施例56-(1)で得られた5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸エチル (0.9 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0ml) 及びメタノール (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)酢酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。

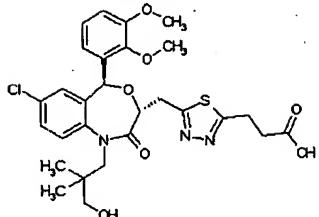
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (3H, s), 0.84 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.26-4.35 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

【実施例 57】

【0100】

5-(2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)プロピオン酸

## 【化61】



(1) 2-[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]酢酸 (1.0 g) とトリエチルアミン (3.2 ml) のTHF (100 ml) 溶液にピバロイルクロリド (2.8 ml) を0℃で添加し、0℃で30分間攪拌した。0℃で反応液に4-ヒドラジノ-4-オキソブタノ酸エチル (3.7 g) を添加し、さらにトリエチルアミン (3.2 ml) を滴下した。室温で2時間攪拌後、反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを0.1N 塩酸、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより(4S)-4-( $\{2-[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|ヒドラジノ)-4-オキソブタノ酸エチル (3.6 g) を無色油状物質として得た。$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.25 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.54 (3H, t,  $J$  = 6.4 Hz), 2.66-2.75 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.54 (1H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.61 (3H, s), 3.69-3.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 4.33-4.38 (1H, m), 4.54 (1H, d,  $J$  = 13.9 Hz), 6.26 (1H, s), 6.64 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 6.97-7.00 (1H, s), 7.16-7.23 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.11 (1H, brd), 8.31 (1H, brd)。

(2) 実施例57-(1)で得られた(4S)-4-( $\{2-[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|ヒドラジノ)-4-オキソブタノ酸エチル (1.0 g) とローソン試薬 (0.92 g) のTHF (50 ml) 溶液を80℃で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2- $\{[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロピオニ酸エチル (0.7 g) を白色粉末として得た。$$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.29 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 3.37 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 3.48-3.55 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.65-3.87 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 4.35 (1H, t,  $J$  = 6.4 Hz), 4.54 (1H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 6.31 (1H, s), 6.61 (1H, d,  $J$  = 2.3 Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.13-7.23 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

(3) 実施例57-(2)で得られた5-(2- $\{[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロピオニ酸エチル (0.7 g) 、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0ml) 及びメタノール (20ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、クロロホルム (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより5-(2- $\{[ $(3R,5S)$ -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル|-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)プロピオニ酸 (0.19 g) を白色結晶として得た。$$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.78 (3H, s), 0.88 (3H, s), 2.75 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 3.0

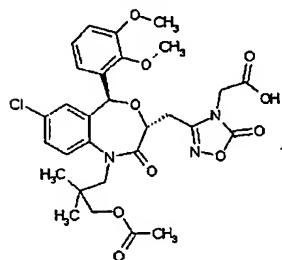
8-3.20 (2H, m) 3.26 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.49-3.52 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.67-3.81 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.27-4.37 (2H, m) 4.58 (1H, brs), 6.16 (1H, s), 6.40 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 2.6$ , 8.7 Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz)。

## 【実施例 58】

## 【0101】

(3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)酢酸

## 【化62】



(1) 塩酸ヒドロキシルアミン (4.98 g, 0.0717 mol) の DMSO 懸濁液にトリエチルアミン (10.0 ml, 0.0717 mol) を添加し、30 分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に酢酸 3-[(3R, 5S)-7-クロロ-3-(シアノメチル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (7.18 g, 0.0143 mol) を加えて 80°C で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (7.9 g) をアセトン含有のアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.94 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.59 (1H, dd,  $J = 6.1, 14.4$  Hz), 2.72-2.80 (1H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.72 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.05-4.16 (1H, m), 4.54 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 4.94 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.62 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m)。

(2) 実施例 58-(1) で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (4.0 g, 7.49 mmol) の THF 溶液 (40 ml) に CDI (1.34 g, 8.24 mmol) と DBU (1.23 ml, 8.24 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、1N 塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [ 展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル (3:2-2:3) ] で精製することにより酢酸 3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-3-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (2.53 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.97 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.01 (1H, dd,  $J = 4.0, 15.0$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J = 6.9, 15.0$  Hz), 3.53 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 3.65 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.95 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 4.2, 6.8$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 6.24 (1H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.1$  Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m)。

(3) 実施例 58-(2) で得られた酢酸 3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-3-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2,3-ジヒ

ドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (0.5 g, 0.893 mmol) のDMF溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (46 mg, 1.16 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸tert-ブチルを加え氷冷下で1.5時間、室温で30分間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1-2:1)〕で精製することにより(3-{[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)酢酸tert-ブチル (0.43 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.94-3.09 (2H, m), 3.55 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.61 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.34-4.39 (3H, m), 4.51 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.28 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.29-7.39 (2H, m).

(4) 実施例58-(3)で得られた [3-[(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸 tert-ブチル(0.42 g, 0.616 mmol) に氷冷下トリフルオロ酢酸(5 ml)を加えて30分間、室温で50分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、[3-[(3R, 5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸(0.40 g)を得た。

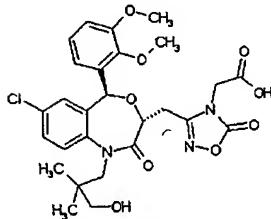
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.96 (3H, s), 0.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.05-3.08 (2H, m), 3.54 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.85-3.95 (4H, m), 4.34 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.47-4.54 (3H, m), 6.27 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98-7.39 (6H, m)。

### 【实施例 5 9】

[0102]

[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸

【化 6 3】



実施例58で得られた[3-[(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸(0.25 g, 0.40 mmol)のエタノール-THF(1:1)混合溶液(3 ml)に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.21 ml, 1.5 mmol)を加えて2時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液(1.5 ml)を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLCで精製し、[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル]酢酸(0.16 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.09 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.24

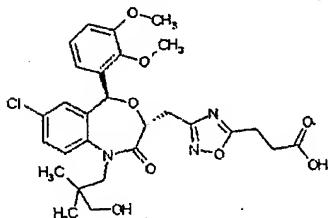
(1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 3.42 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 3.58-3.65 (4H, m), 3.87-3.90 (4H, m), 4.34 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.46 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.16-7.43 (3H, m)。

## 【実施例60】

## 【0103】

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸

## 【化64】



実施例58-(1)で得られた酢酸 3-[(3R,5S)-3-[(2Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (1.0 g, 1.87 mmol) のTHF (10 ml) 溶液にトリアミン (0.44 ml, 3.18 mmol) と4-クロロ-4-オキソ酪酸エチル (0.29 ml, 2.06 mmol) を氷冷下滴下し、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (10 ml) を加え、22時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (3.74 ml, 7.48 mmol) を添加し、2時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄した。抽出液を6N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解した後、活性炭を加え、10分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、3-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピオン酸 (0.66 g) を得た。

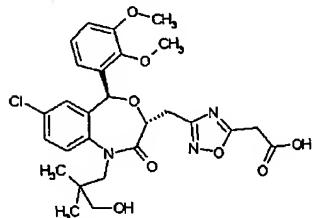
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.89 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.12-3.27 (4H, m), 3.34-3.43 (2H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.39-4.52 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.96-7.40 (5H, m)。

## 【実施例61】

## 【0104】

3-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)酢酸

## 【化65】



実施例60と同様にして表題化合物を得た。

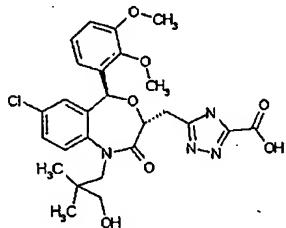
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 3.17-3.44 (4H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.43-4.50 (2H, m), 6.18 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.96-7.41 (4H, m)。

## 【実施例62】

## 【0105】

3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸

## 【化66】



実施例16-(2)で得られた酢酸 3-[(3R,5S)-3-(2-アミノ-2-チオキソエチル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-1(5H)-イル]-2,2-ジメチルプロピル (2 g) のアセトン (20 ml) 溶液にヨードメタン (0.2 ml) を加え一晩攪拌した。減圧濃縮した後、ブタノール (20 ml) とヒドラジノ(オキソ)酢酸エチル (0.317 g) を加え2時間還流した。減圧濃縮した残渣にエタノール (20ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え一夜攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.32 g)を得た。

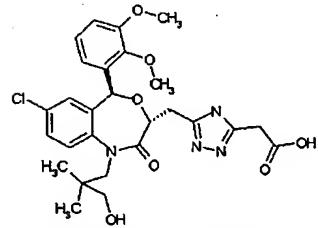
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.76 (3H, s), 0.86 (3H, s), 3.05-3.22 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.25-4.42 (2H, m), 4.56 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.78 (1H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.5, 8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

## 【実施例63】

## 【0106】

3-{[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)酢酸

## 【化67】



実施例62と同様にして表題化合物を得た。

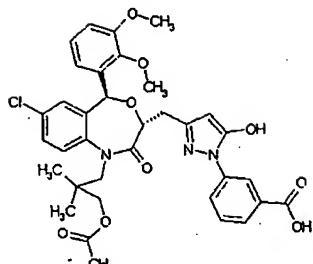
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.75 (3H, s), 0.86 (3H, s), 3.04-3.19 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.65-3.72 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.28-4.40 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3, 7.0 Hz), 7.09-7.20 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

## 【実施例64】

## 【0107】

3-[3-({(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル}メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

## 【化68】



実施例26-(1)で得られた4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル(2 g)のエタノール(20 ml)溶液に3-ヒドロラジノ安息香酸(0.567 g)を加え一晩還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(1.9 g)を得た。

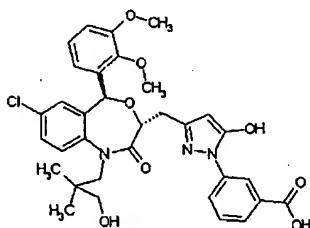
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92 (6H, s), 1.99 (3H, s), 2.79-3.07 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.61-3.80 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.19 (1H, t, J=6.5 Hz), 4.36 (1H, d, J=14.3 Hz), 5.42 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.24 (3H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.75 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.28 (1H, s)。

## 【実施例65】

## 【0108】

3-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

## 【化69】



実施例64で得られた3-(3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸(0.9 g)のエタノール(4.5 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(3.4 ml)を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(0.586 g)を得た。

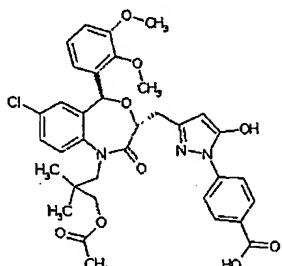
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.78 (3H, s), 0.86 (3H, s), 2.78-3.24 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.69 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.85 (3H, s), 4.18 (1H, t, J=6.5 Hz), 4.32 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.56 (1H, t, J=4.9 Hz), 5.42 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07-7.26 (3H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.67-7.81 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.29 (1H, s)。

## 【実施例66】

## 【0109】

4-[3-[(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

## 【化70】



実施例64と同様にして表題化合物を得た。

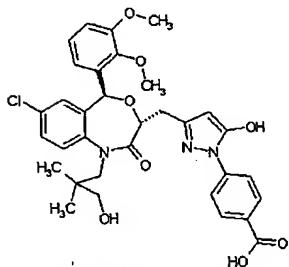
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.80-3.05 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.61-3.81 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.17 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.36 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.43 (1H, s), 6.13 (1H, s), 7.10-7.23 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.75 (d, J = 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (d, J = 8.6 Hz), 8.32 (1H, s)。

## 【実施例67】

## 【0110】

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

## 【化71】



実施例65と同様にして表題化合物を得た。

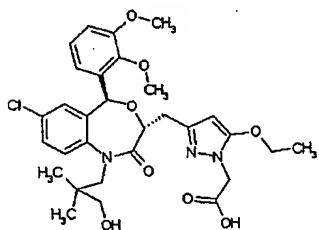
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.78 (3H, s), 0.87 (3H, s), 2.80-3.25 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.85 (3H, s), 4.16 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.32 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.43 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09-7.24 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.94-8.04 (2H, m)。

## 【実施例68】

## 【0111】

(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

## 【化72】



(1) 実施例26-(1)で得られた4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼ

ピン-3-イル]-3-オキソブタン酸エチル (2 g) とヒドラジノ酢酸エチル塩酸塩 (0.577 g) のエタノール (20 ml) 溶液にピリジン (0.3 ml) を加え、3時間還流した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、第一流出画分より [3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (0.62 g) を、第二流出画分より [3-[(3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (1.2 g) を得た。

(2) 実施例68-(1)で得られた [3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-エトキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (0.45 g) のエタノール (4.5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え一夜攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.38 g) を得た。

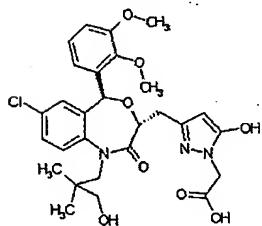
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 6.3, 14.8 Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.57-3.70 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.05-4.23 (3H, m), 4.45 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.63 (2H, s), 5.49 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 7.1 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m)。

### 【実施例 69】

#### 【0112】

(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

#### 【化73】



実施例68-(1)で得られた [3-[(3R,5S)-1-[3-(アセチルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル 0.1 g のエタノール (1 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルム-メタノールで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物 (0.042 g) を得た。

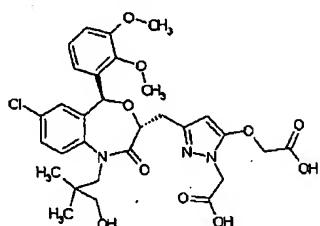
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.84-3.05 (2H, m), 3.11-3.23 (2H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.26 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.34-4.49 (2H, m), 4.53-4.63 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.08-7.25 (3H, m), 7.30-7.43 (3H, m)。

### 【実施例 70】

#### 【0113】

[5-(カルボキシメトキシ)-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸

## 【化74】



実施例68-(1)で得られた[3-((3R,5S)-1-[3-(アセトキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル(0.5 g)のアセトニトリル(5 ml)溶液にプロモ酢酸メチル(0.459 g)と炭酸カリウム(0.441 g)を加え一夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。これにエタノール(5 ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(2.78 ml)を加え一晩攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し表題化合物(0.116 g)を得た。

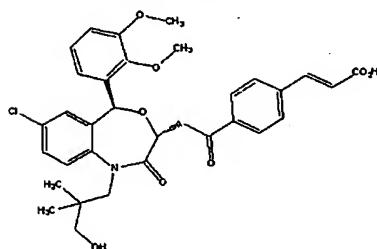
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (3H, s), 0.85 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.58 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.47 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

## 【実施例71】

## 【0114】

(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル)フェニル)アクリル酸

## 【化75】



(1) (2E)-4-(プロモフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸(24.5 g)のTHF(200 ml)、DMF(3滴)の混合溶液にオキサリルクロリド(10 ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル(120 ml)に溶解した。得られた溶液を、氷冷下、3-((4-クロロ-2-[(S)-(2,3-ジメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]フェニル)アミノ)-2,2-ジメチル-1-プロパノール(24.5 g)の酢酸エチル(300 ml)溶液および1N水酸化ナトリウム水溶液(130 ml)の混合溶液に滴下し、0℃で1時間攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール(240 ml)に溶解し、DBU(11 ml)を加えて1昼夜室温にて攪拌した。反応液に水(60 ml)を徐々に加え1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、エタノール/水=2/1の混合溶液で洗浄して、(3R,5S)-3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-(3H)-オン(24.5 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.64 (1

H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.61 (1H, q, J = 4.2 Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 7.5 Hz), 7.15 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

(2) 実施例71-(1)で得られた(3R,5S)-3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-(3H)-オン (6.0 g) のDMF (60 ml) 溶液に酢酸パラジウム (338 mg)、トリフェニルfosfin (788 mg)、アクリル酸エチル (2.2 ml)、トリエチルアミン (3.3 ml) を加え、窒素雰囲気下、100°Cで20時間加熱した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)アクリル酸エチル (3.1 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.14 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.61 (1H, q, J = 3.6 Hz), 6.20 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.64 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

(3) 実施例71-(1)で得られた(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)アクリル酸エチル (3.1 g) のTHF (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解しエーテルにて洗浄した。水層に1N塩酸を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)アクリル酸 (1.1 g)を得た。

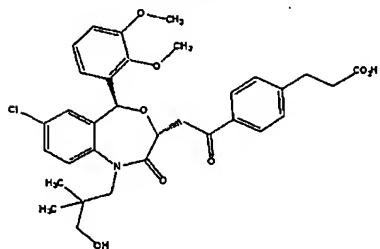
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, s), 1.05 (3H, s), 3.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 3.9, 17.1 Hz), 3.43 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.89 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.62 (1H, q, J = 3.9 Hz), 6.19 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.63 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

### 【実施例 72】

#### 【0.115】

(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)プロピオン酸

#### 【化76】



(1) 実施例71-(2)で得られた(2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベン

ゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|フェニル)アクリル酸エチル (6.2 g) のTHF (100 ml) およびエタノール (50 ml) の混合溶液にラネーニッケルを加え、水素雰囲気下室温で一昼夜攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下濃縮して(2E)-3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|フェニル)プロピオン酸エチル (6.6 g) を粗結晶として得た。この粗結晶はこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.00 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.13 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.42 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.62 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.62 (1H, q, J = 4.2 Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.18 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

(2) 実施例72-(2)で得られた(2E)-3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|フェニル)プロピオン酸エチル (3.5 g) のTHF (50 ml) およびエタノール (50 ml) の混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解しエーテルにて洗浄した。水層に1N塩酸を加えて酸性化後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して(2E)-3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル|フェニル)プロピオン酸 (2.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.62 (1H, q, J = 4.2 Hz), 6.19 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (2H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

### 【0116】

#### 製剤例

本発明の骨格筋保護剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

#### 1. カプセル剤

(1) (2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル 1-3-チアゾール-5-イル)酢酸	1 0 m g.
(2) ラクトース	9 0 m g
(3) 微結晶セルロース	7 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
	1 カプセル 1 8 0 m g

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 2. カプセル剤

(1) (2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル 1-3-チアゾール-5-イル)酢酸	1 0 m g
(2) ラクトース	9 0 m g
(3) 微結晶セルロース	7 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
	1 カプセル 1 8 0 m g

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 3. カプセル剤

(1) (2E)-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)プロピオン酸	10 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
1 カプセル	180 mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 4. 錠剤

(1) (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターーチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

## 5. 錠剤

(1) (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターーチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

## 6. 錠剤

(1) (2E)-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)プロピオン酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターーチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1錠	230 mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

## 7. 注射剤

(1) (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸	10 mg
(2) イノシット	100 mg

(3) ベンジルアルコール 20 mg  
1 アンプル 130 mg

(1), (2), (3) を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 8. 注射剤

(1) (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチル-1,3-チアゾール-5-イル) 酢酸 10 mg

(2) イノシット 100 mg  
(3) ベンジルアルコール 20 mg

1 アンプル 130 mg

(1), (2), (3) を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 9. 注射剤

(1) (2E)-3-(4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチルフェニル)プロピオニン酸 10 mg

(2) イノシット 100 mg  
(3) ベンジルアルコール 20 mg

1 アンプル 130 mg

(1), (2), (3) を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 【0117】

## 実験例 1

## スクアレン合成酵素阻害活性

## 測定法

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の調製法に従って得た酵素液を使用して次のように測定された。

すなわち、 $5 \mu M$  [1-3H] ファルネシルピロリン酸 (比活性  $25 \mu Ci/mole$ )、 $1 mM$  の NADPH (還元型ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリリン酸)、 $5 mM$  の MgCl<sub>2</sub>、 $6 mM$  のグルタチオン、 $100 mM$  のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 及び被験薬剤 (水溶液又はDMSO溶液として添加) を含む溶液 (全量  $50 \mu l$ ) に、下記の調製法に従って調製した酵素液 (蛋白質  $0.8 \mu g$ ) を添加し、 $37^\circ C$  で 45 分間反応させた。 $150 \mu l$  のクロロホルム・メタノール (1:2) 混液を添加して反応を停止させ、ついで  $50 \mu l$  のクロロホルム及び  $50 \mu l$  の 3 N 水酸化ナトリウム溶液を添加した。スクアレンを主成分とした反応生成物を含むクロロホルム層 (下層)  $50 \mu l$  とトルエン系液体シンチレータ  $3 ml$  を混合し、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。

スクアレン合成酵素阻害活性は、クロロホルム層へ取り込まれる放射活性を 50 % 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>、モル濃度(M)) で示した。いずれの実施例化合物も IC<sub>50</sub> が  $1 \mu M$  以下の強力なスクアレン合成阻害活性を示した。

## ヒト酵素液の調製

$10\%$  牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養 ( $37^\circ C$ 、 $5\% CO_2$  存在下) し、得られたヒト肝癌細胞 HepG2 (約  $1 \times 10^9$  cells) を  $10 ml$  氷冷緩衝液 [ $100 mM$  リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4)、 $30 mM$  ニコチンアミド、 $2.5 mM$  の MgCl<sub>2</sub>] に懸濁液、超音波処理 (30 秒間、2 回) によって細胞を破碎した。得られたソニケートより  $10000 \times g$  で 20 分間 ( $4^\circ C$ ) 遠心分離した。得られた上清をさらに  $105000 \times g$  で 90 分間 ( $4^\circ C$ ) 遠心分離し、次いで沈査を氷冷  $100 mM$  リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁後、再度  $105000 \times g$  で 90 分間 ( $4^\circ C$ ) 遠心分離した。これを氷冷  $100 mM$  リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁 (蛋白濃度約  $4 mg/ml$ )

し、これを酵素液とした。

【0118】

上記結果から明らかなように、本発明化合物はすぐれたスクワレン合成酵素阻害活性を有する。

【産業上の利用可能性】

【0119】

本発明の化合物は、スクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、標的臓器への移行選択性が高く、安全域 (safety margin) が広いことから、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

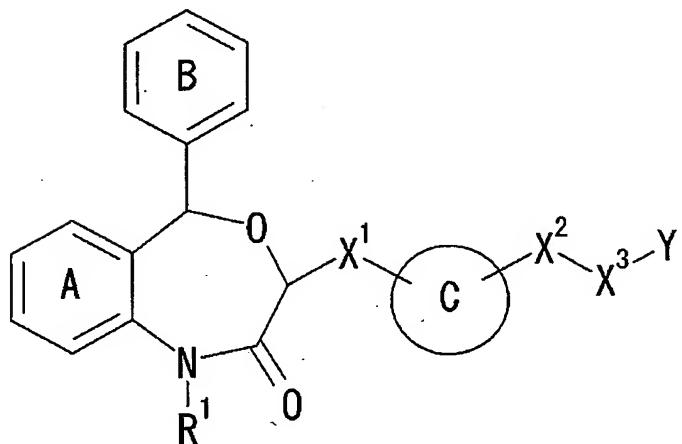
【書類名】要約書

【要約】

【課題】高脂血症の予防または治療に有用なコレステロール低下作用及びトリグリセラ  
イド低下作用を有する化合物。

【解決手段】式 [I]

【化1】



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさら  
に置換基を有していてもよい芳香環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい水酸基で置換さ  
れていてもよい低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよい低級ア  
ルキレンを示し、X<sup>2</sup>は結合手、-O-または-S-を示し、X<sup>3</sup>は結合手または置換さ  
れていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル  
基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし。

特願 2003-285341

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

[変更理由]

住所

氏名

1992年 1月22日

住所変更

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

武田薬品工業株式会社